Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Statistischer Beitrag zur Nephrotoxizität der Kombinationsbehandlung mit Cephalothin und Gentamycin

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

GUNTHER SÖRGEL
aus Lüdenscheid

1978

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. K. Kochsiek
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Statistischer Beitrag zur Nephrotoxizität der Kombinationsbehandlung mit Cephalothin und Gentamycin

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

GUNTHER SÖRGEL
aus Lüdenscheid

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr.H.-E. Hoffmeister
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. H.-Chr.Burck (Professor Dr.K. Kochsiek)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. K. Dietz

Gesamtherstellung: **aku** - Fotodruck GmbH, 8600 Bamberg

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	5
II.	MATERIAL UND METHODEN	6
1.	Erfassung des Patientengutes	6
2.	Datenerhebung	6
3.	Statistische Methoden	12
III.	ERGEBNISSE	13
1.	Gesamtmaterial	13
2.	Gesamtergebnis der Auswertung	21
3.	Fälle mit Nierenschädigung	21
4.	Analyse der Ursachen	33
4.1	Nephrologische Vorgeschichte	33
4.2	Sonstige Vorgeschichte	35
4.3	Alter der Patienten	35
4.4	Behandlungsleiden Pneumonie	40
4.5	Tagesdosis von Cephalothin und Gentamycin	42
4.6	Gentamycin-Darreichungsart	44
4.7	Gesamtdosis von Cephalothin und Gentamycin	44
4.8	Dosisabhängigkeit des Kreatininanstieges	48
4.9	Dauer der Kombinationsbehandlung	49
4.10	Gleichzeitige Behandlung mit Diuretica	49
4.11	Gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Medikamenten	51
4.12	Nierenschädigung und Allergie	51
4.13	Endotoxinschock durch gramnegative Keime	51
IV.	DISKUSSION	53
1.	Einleitung	53
2.	Methodenkritik	54

3.	Literaturübersicht zur Nephrotoxizität von Gentamycin	56
3.1	Zur Pharmakokinetik von Gentamycin	56
3.2	Klinische Beobachtungen	58
3.3	Tierexperimentelle Untersuchungen	63
4.	Literaturübersicht zur Nephrotoxizität von Cephalothin	65
4.1	Zur Pharmakokinetik von Cephalothin	65
4.2	Klinische Beobachtungen	65
4.3	Tierexperimentelle Untersuchungen	69
5.	Nephrotoxizität der Kombination	71
5.1	Klinische Beobachtungen der Literatur	71
5.2	Diskussion der eigenen Ergebnisse	73
5.2.1	Zur Häufigkeit	73
5.2.2	Zum Verlauf bei den geschädigten Patienten	74
	- Kasuistik I -	76
5.2.3	Zur Analyse der Ursachen	81
5.2.3.1	Zur nephrologischen Vorgeschichte	81
	- Kasuistik II -	82
5.2.3.2	Zum Alter der Patienten	86
5.2.3.3	Zum Behandlungsleiden Pneumonie	88
5.2.3.4	Zur gleichzeitigen Behandlung mit Diuretica	89
5.2.3.5	Zur Frage eines allergischen Pathomechanismus	90
5.2.3.6	Septische Infektion und Endotoxinschock	90
5.2.3.7	Zum Problem der Dosis als Ursache der nephrotoxischen Wirkung	91
5.2.3.8	Zum Problem einer additiven Nephrotoxizität beider Einzelsubstanzen	94
6.	Praktische Schlußfolgerungen	98
V.	ZUSAMMENFASSUNG	100
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	103

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die kombinierte Anwendung von Cephalothin und Gentamycin ist zur ungezielten initialen Chemotherapie schwerer bakterieller Infektionen und bei der Therapie von Problemkeimen weit verbreitet und gegenwärtig unersetzlich. Bei Patienten mit hochgradiger Abwehrschwäche, besonders auch als Infektionsprophylaxe bei myeloischer Insuffizienz (7) ist darauf nicht zu verzichten. Die Kombination dieser Antibiotika wirkt in vitro synergistisch und ergänzt sich additiv im Wirkungsspektrum (45, 51, 53, 61, 99). Dies wurde durch gute Behandlungsergebnisse in klinischen Untersuchungen bestätigt (68), wenn auch in den Jahren 1973/74 nur wenige kontrollierte Studien zum Therapieeffekt der Kombination vorlagen (7, 25, 51).

Einem allgemeinen und uneingeschränkten Einsatz von Cephalothin und Gentamycin als Kombination stand aber bald die Warnung von OPITZ et al. (81) vor einer potenzierten Nephrotoxizität entgegen, nachdem diese bei 8 von 14 so behandelten Patienten eine akute Niereninsuffizienz beobachtet hatten. Zum Zeitpunkt unserer Untersuchungen im Jahr 1974 hatten die zahlreich mitgeteilten Einzelbeobachtungen den Eindruck häufiger und schwerer Nierenschädigungen infolge der Kombinationsbehandlung erweckt. Da hierzu mit Ausnahme einer kleineren Analyse (100) noch keine systematischen Untersuchungen an größeren Kollektiven unternommen worden waren, fehlten Aussagen über die Häufigkeit möglicher nephrotoxischer Reaktionen, über eine Dosisabhängigkeit und mitauslösende Faktoren.

Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, Häufigkeit und Bedingungen dieser Nebenwirkung bei denjenigen Patienten zu untersuchen, die in 2 vollen Kalenderjahren an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen so behandelt worden waren.

II. MATERIAL UND METHODEN

1. Erfassung des Patientengutes

Die Medizinische Universitätsklinik Tübingen nahm in den Jahren 1972 und 1973 insgesamt 9017 Patienten auf. Aus den Abrechnungsunterlagen der Klinikverwaltung wurden diejenigen Patienten lückenlos herausgesucht, die kombiniert mit Cephalothin und Gentamycin behandelt worden waren.

2. Datenerhebung

Bei diesen Patienten haben wir die Nierenfunktion während der Kombinationsbehandlung retrospektiv aus den Krankengeschichten untersucht. Kein Patient wurde aus irgendwelchen Gründen von der Untersuchung ausgeschlossen. Für jede Behandlungsperiode wurde ein Erhebungsbogen angelegt (Abb. 1). Der Bogen wurde für eine Auswertung mit EDV lochkartengerecht aufgebaut; zur Erläuterung seien folgende wesentliche Punkte herausgestellt (vergl. dazu Abb. 1):

Zu Nr. 4.-6. Wir verwendeten für das Grund- und Behandlungsleiden jeweils einen eigenen zweistelligen Diagnosenschlüssel. Der Aufbau dieser Schlüssel ist aus Tabelle 1 zu ersehen, in der Grund- und Behandlungsleiden gegeneinander aufgelistet sind.

"Behandlungsleiden" ist die mit Cephalothin und Gentamycin behandelte Infektion. Bei Patienten mit mehreren Haupt- und Nebendiagnosen wurde das im Zusammenhang unserer Fragestellung wichtigste Grundleiden ausgewählt. War das Behandlungsleiden die einzige Erkrankung, so wurde es auch in die Rubrik "Grundleiden" eingesetzt.

Das Begleitleiden wurde nicht verschlüsselt.

zu Nr. 7. Die Indikationsstellung für die Kombinationsbehandlung wurde nach folgenden Kriterien protokolliert:

(0) Keine Keimbestimmung gemacht
(1) Keimabnahme erfolgt, aber sofort behandelt auch: Keimbestimmung ohne Ergebnis (steril)
(2) Behandlung entsprechend Resistenzbestimmung
(3) Sofortige Behandlung, die durch den später eintreffenden bakteriologischen Befund gerechtfertigt wurde
(5) Chemoprophylaxe

Erhielt ein Patient ohne Infektionszeichen die Kombination präventiv zur antibiotischen Abdeckung (z.B. bei Agranulocytose), so wurde "Chemoprophylaxe" auch als Behandlungsleiden angegeben.

zu Nr. 8. Die behandelten Keimarten wurden in die Spalten 27, 28 und 29 nach folgendem Schlüssel eingetragen: steril (0), Staphylococcus aureus (1), Staphylococcus epidermidis (2), Streptokokken und Pneumokokken (3), Enterokokken (4), E.coli und andere coliforme Bakterien (5), Aerobacter-Klebsiella-Gruppe (6), Proteus-Gruppe (7), Pseudomonas (8).

Spalte 30 enthält selten vorkommende Keime nach einem besonderen Schlüssel.

zu Nr. 11.-13. Oft wurden beide Antibiotika nur teilweise gleichzeitig gegeben. Dosierung und Behandlungsdauer mußten deshalb für Cephalothin und Gentamycin einzeln errechnet werden.

zu Nr. 14. Intravenöse Injektion eines Antibiotikums beinhaltet die Gefahr toxischer Konzentrationsspitzen. Deshalb wurde beim Gentamycin zwischen intramuskulärer und intravenöser Gabe unterschieden. Cephalothin steht nur als i.v.-Präparat zur Verfügung.

Abb. 1 : Erhebungsbogen

1. Lfd.Nr. ☐☐☐ 2. I - Nr. ☐☐☐☐☐☐ 3. Geschl.: m (1); w (2) ☐

4. Grundleiden . . . . . ☐☐☐☐☐

5. Begleitleiden . . . . . ☐☐☐☐☐

6. Behandlungsleiden . . . . . ☐☐☐☐☐

7. Behandlungsindikation ☐ 8. Behandelte Keimarten ☐, ☐, ☐, ☐

9. Nephrologische Vorgeschichte: angeb.Nierenleiden (1); GN (2); PN (4) ☐
Steine (1); A'sklerose (2), Kimmelstiel (4); nicht näher best.Nierenleiden (9) ☐

10. Sonst.Vorgeschichte: Allerg.Diathesen (1); Diabetes (2), Hochdr. (4) ☐

11. Gentamycin-Gesamtdosis ☐☐☐ 0 mg über ☐☐ Tage; max.Tagesdosis ☐☐ 0 mg

12. Cephalothin-Gesamtdosis ☐☐☐ g über ☐☐ Tage; max.Tagesdosis ☐☐ g

13. Gemeinsame Gabe über ☐☐ Tage; während der gemeinsamen Anwendung war
die Gentamycin-Gesamtdosis ☐☐☐ 0 mg; die Cephalothin-Gesamtdosis ☐☐☐ g

14. Darreichungsart: Gentamycin i.v.(1) i.m. (2); Cephalothin i.v. (4) ☐

15. Diuretika: Lasix (1); sonstige Saluretika (2); Aldactone (4) ☐
Tage gemeinsamer Gabe mit Gentamycin und Cephalothin: ☐

16. Weitere Medikamente mit möglichem Einfluß: Endoxan (1); Probenecid (2);
sonstige (4) . . . . . ☐

17. Kreatininwert vor Antibiotika-Gabe: ☐☐ mg%

18. Höchster Kreatininwert unter Gabe von Cephalothin und Gentamycin und bis zu 7 Tage nach Ende der Kombinationstherapie ☐☐ mg%

19. Harnstoffwert am Tag dieses höchsten Kreatininwertes (gerundet) ☐☐ 0 mg%

20. Tage von Therapiebeginn mit Ceph.+Gentam. bis Kreatininanstieg üb. 1,2 mg% ☐

21. Kreatininwert bei Entlassung: ☐☐ mg%

22. Alternativgrund für die Niereninsuffizienz: Schock i.w.S. (1); Elektrolytstörung (2); Intoxikation und Sonstiges (4) ☐

23. Kam es therapiebedingt zu Anurie (1); Oligurie (2); Polyurie (4) ☐

24. Na^+-Konz. im Urin während des Nierenversagens (=NV) ☐☐ mval/l

25. U/P - Quotient Osmolarität im NV: ☐☐ 26. Dauer des NV ☐☐ Tage

27. Allergie auf Gentam. (1); Ceph. (2); sonstige (4); nicht entscheidbar (9) ☐

28. Pat. gesund entl. (1); Pat. defektgeheilt (2); defektgeh. aus anderem Grund (3)
Pat. verstorben: keine Autopsie (4); Aut. ergab ANV (5), ergab kein ANV (6) ☐

29. Wurde Pat. dialysiert? . . . . .

30. Endgültige Beurteilung: Zus'hang zw. Komb'therapie Gentam./Ceph. und ANV
sicher (1); wahrscheinlich (2); möglich (3); fraglich (4);
unwahrscheinlich (5); nicht entscheidbar (9) ☐

zu Nr. 16. Auf die Gabe weiterer möglicherweise nephrotoxischer Medikamente während der Therapie mit Cephalothin und Gentamycin wurde geachtet; dabei wurde in der Rubrik "Endoxan" zwischen verschiedenen Zytostatica nicht differenziert. Durch Probenecid können die Serumspiegel von Cephalothin auf das 1,7fache erhöht werden (103).

zu Nr. 9. Zur nephrologischen Vorgeschichte:
GN = Glomerulonephritis, PN = Pyelonephritis
Unter der Rubrik "Steine" wurden auch andere mechanische Hindernisse des Harnflusses eingeordnet. Als "nicht näher bestimmtes Nierenleiden" wurden Nephrektomien, Nierenmetastasen und Niereninfarkte gezählt. Autopsiebefunde wurden berücksichtigt.

zu Nr. 17.ff. Als wesentliche Parameter der Nierenfunktion dienten Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum sowie die Urin-Tagesmengen. Alle Ergebnisse zusätzlicher nephrologischer Untersuchungen wie Kreatinin-Clearance, Isotopennephrogramm, Infusionsurogramm, Phenolrotprobe, Nierenbiopsie, die der Erhebungsbogen nicht routinemäßig erfaßte, wurden in die Auswertung einbezogen.

zu Nr. 22. Verschlechterte sich die Nierenfunktion unter der Kombinationsbehandlung, so wurde nach Alternativgründen für die Niereninsuffizienz gefahndet: Schock im weiteren Sinn (1), Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes wie z.B. Hypokaliämie, Dehydratation (2), Intoxikation und Sonstiges (4), vorbestehende Niereninsuffizienz (9).

zu Nr. 24.und 25. Beim akuten Nierenversagen sinkt die Urinosmolarität auf niedrige und praktisch plasmaisotone Werte (etwa 300 mosm/l); der U/P-Quotient Urinosmolarität/Plasmaosmolarität

nähert sich dem Wert 1. Im Gegensatz zur Antidiurese bei Flüssigkeitsmangel ist bei der Oligurie infolge akuten Nierenversagens die Na^+-Konzentration im Urin auf über 35 mval/l bis auf 70 - 120 mval/l erhöht (15). Die Urin-Na^+-Konzentration wurde jedoch nicht als beweisendes Kriterium für ein akutes Nierenversagen verwandt.

zu Nr. 30. Jeder Fall erhielt abschließend eine "endgültige Beurteilung", in der zur Wahrscheinlichkeit des ursächlichen Zusammenhangs zwischen der Kombinationstherapie und einer Nierenschädigung Stellung genommen wurde. Verschlechterte sich die Nierenfunktion, so wurden alle Alternativgründe für die Nierenschädigung, die nephrologische Vorgeschichte und mögliche nephrologische Komplikationen der zugrundeliegenden Erkrankungen abgewogen und der zeitliche Ablauf der Nierenschädigung gegenüber dem Behandlungsverlauf berücksichtigt. Je nach Grad der Wahrscheinlichkeit bedeuten:

(0) nicht betreffend: unverändert normale Nierenfunktion unter der Behandlung

(1) ursächlicher Zusammenhang sicher: ausschließlich Fälle mit Nierenversagen ohne einen ätiologischen Alternativgrund

(2) ursächlicher Zusammenhang wahrscheinlich: ein Alternativgrund konnte nicht sicher ausgeschlossen werden

(3) ursächlicher Zusammenhang möglich: Alternativgründe erschweren die Abwägung der Ursachen

(4) ursächlicher Zusammenhang fraglich: Alternativgründe überwiegen

(5) ursächlicher Zusammenhang unwahrscheinlich: z.B. bei vorbestehender Niereninsuffizienz

(9) ursächlicher Zusammenhang nicht entscheidbar: für die endgültige Beurteilung fehlten entscheidende Kriterien, z.B. Labordaten

3. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte am Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Freiburg (Direktor: Professor Dr. E. Walter).

Alle Fälle wurden nach dem Merkmal "Endgültige Beurteilung" in verschiedene Klassen eingeteilt. Wir haben unsere Ergebnisse hauptsächlich durch Vergleich der Patienten aus Klasse 1 (sicherer Zusammenhang zwischen Kombinationsbehandlung und Nierenschädigung) mit den Patienten aus Klasse 0 (unverändert normale Nierenfunktion während der Kombinationsbehandlung) gewonnen.

In der D a r s t e l l u n g der Ergebnisse haben wir die Klassen 1 und 2 häufig zu Klasse 1+2 zusammengefaßt, wenn sich beide Klassen vergleichbar verhielten.

Die Auswertungen wurden mit institutseigenen Programmen durchgeführt. Folgende Tests wurden angewandt: Varianzanalyse, χ^2-Test, WILCOXON-Test für gepaarte Meßwerte. Die Signifikanzgrenzen waren:

$p > 0{,}05$ nicht signifikant, $p \leq 0{,}05$ schwach signifikant,
$p \leq 0{,}01$ signifikant, $p \leq 0{,}001$ hoch signifikant.

Der Geburtsjahrgang wurde in eine Altersangabe transformiert. Wir bezogen uns dabei vereinfachend auf das Jahr 1973; die im Jahr 1972 behandelten Patienten wurden also um ein Jahr älter gemacht. Diese Vereinfachung schien erlaubt, da wir bei der Auswertung jeweils 10 Jahrgänge zu einer Altersgruppe zusammenfaßten.

III. ERGEBNISSE

1. Gesamtmaterial

An der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen wurden in den Jahren 1972 und 1973 insgesamt 356 Patienten 418mal kombiniert mit Cephalothin und Gentamycin behandelt. 42 der 356 Patienten erhielten die Kombination mehrmals: 28 Patienten zweimal, 10 Patienten dreimal, 3 Patienten viermal und 1 Patient sechsmal. Bei diesen mehrfach behandelten Patienten fielen fast alle Behandlungsperioden in die Klasse 0; nur 6 Patienten mit wiederholter Kombinationsbehandlung gehören sowohl der Klasse 0 als auch der Klasse 1+2 an. Grundsätzlich sind damit in den verglichenen Klassen 0 und 1+2 nicht alle Behandlungsperioden voneinander unabhängig. Angesichts der großen Zahl von 304 Behandlungsfällen in Klasse 0 haben wir diese 6 Fälle vernachlässigt und betrachten im folgenden nur die 418 Behandlungsfälle, nicht jedoch die einzelnen Patienten.

Abbildung 2 zeigt die Altersstruktur und die Geschlechtsverteilung der 418 Behandlungsfälle. Es handelt sich um eine linksschiefe Verteilung; der Altersgipfel liegt bei den 60-69jährigen. Männer sind in fast allen Altersgruppen häufiger vertreten als Frauen. Auch im gesamten Krankengut der Klinik überwiegen Männer mit rund 55 %.

Aus Tabelle 1 (Faltblatt) ist zu entnehmen, welche Grundleiden bei den Behandlungsleiden bestanden. Die Diagnosen sind hier in der Reihenfolge unseres Diagnosenschlüssels angeordnet. Da uns lediglich die Nierenfunktion unter der Kombinationsbehandlung interessierte, haben wir das außerordentlich heterogene Gesamtmaterial für die Auswertung nicht nach einzelnen Diagnosen geschichtet.

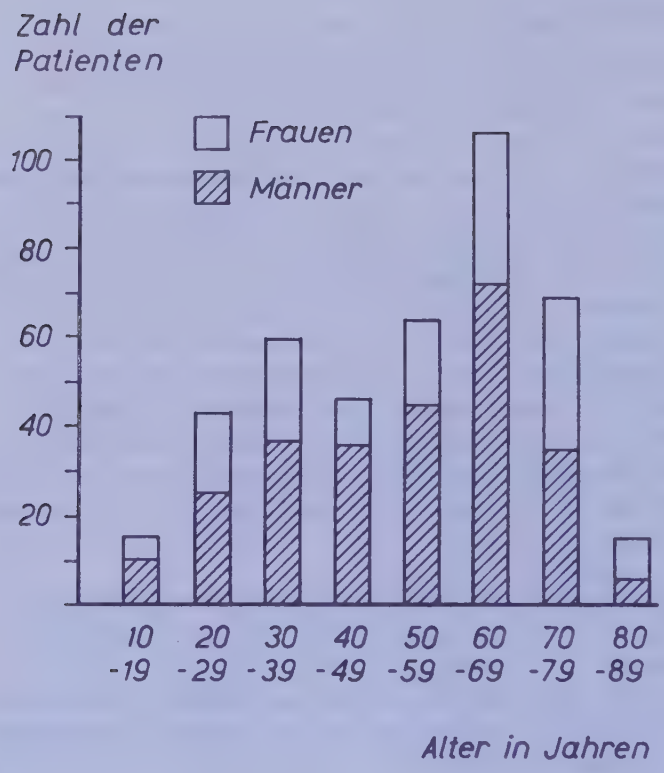


Abb. 2 : Altersverteilung der 418 Behandlungsfälle

In Abbildung 3 sind die Behandlungsleiden nach der Häufigkeit angeordnet. Diagnosen, die seltener als 5mal gezählt wurden, erscheinen unter "Sonstige".
Pneumonie und Infektionen bei hochgradiger Abwehrschwäche waren die häufigsten Behandlungsleiden. Diese Infektionen bei hochgradiger Abwehrschwäche waren bei Patienten mit einem hämatologischen Grundleiden zu behandeln, darunter besonders häufig bei akuten oder unreifzelligen Myelosen (34 Fälle). Im einzelnen gehen die Diagnosen der insgesamt

Tab. 1 : Behandlungsleiden/Grundleiden der 418 Fälle

Behandlungsleiden \ Grundleiden	Bluterkrankungen	Chronische Myelose	Akute oder unreifzellige Myelose	Paraproteinämien	Maligne Retikulose	Chronische Lymphadenose	Akute Lymphadenose	Maligne Lymphome	Nicht weiter diff. Hämoblastosen	Anämie, Panmyelophtise	Hämorrhagische Diathesen	Atemwege, Lunge	Bronchitis	Asthma bronchiale	Pneumonie	Lungenfibrose	Lungenembolie und -infarkt	Tumoren und Mißbildungen	Respiratorische Insuffizienz	Pleuraempyem	Herz, Gefäße	Herzinsuffizienz	Herzrhythmusstörungen	Schrittmacherpatient	Angeb. und erworb. Herzfehler	Myocardinfarkt, Koronarsklerose	Kardiovaskulärer Schock	Hypertonie	Arterielle Verschlußkrankheiten	Venenthrombose	Nierenkrankheiten	Glomerulonephritis	Pyelonephritis	Infekt der unteren Harnwege	Akutes Nierenversagen	Niereninsuffizienz	Nierenmißbildungen	Mechanische Anurie (Steinverschluß)	Hydronephrose	Nephrektomie
Unklares Fieber								1			1		1				1							2	1	3						1		2		1				
Inf.b.hochgr.Abwehrschwäche		4	34	1	2	6	6	6	2																															
Chemoprophylaxe			3			1	5	2			1						1	1				1			1					1									
Septische Infektionen				1				1	1	2	2				1		1								1							1		1				1
Endo-, bakt.Pericarditis																						2			2														
Meningitis, Encephalitis																																								
Infektionen d.Atemtraktes																																								
Katarrhalischer Infekt			1				1	1	1				1			1																1							
Bronchitis		1						2					1	2				2					1																
Pneumonie		5	8	5	2	4		9	4	3			3	1	17	1	10	7				7	3	2	4	6	2		1	1		1	2		1			1	2
Pleuraempyem															1					2																			
Inf. d.Magen-Darm-Traktes																																								
Enteritis							1																																	
Bakterielle Ruhr																																								
Salmonellosen																																			1					
Peritonitis			1																																1					
Cholangitis																																								
Pankreatitis																																								
Infekt.d.Urogenitaltraktes																																								
Pyelonephritis			1		1			1							3		1		1			4						2				1		2	1			1	
Inf. d.unteren Harnwege																									1														
Epididymitis																																		1						
Chirurgische Infektionen																																								
Wundinfektion																								2												1				
Abszeß und Phlegmone											1													2											2					
HNO-Infektionen																																								
Tonsillitis			1																																					
Otitis media chronica			1																																					
Gingivitis necroticans			1																																					
Hautinfektionen																																								
Erysipel																																								
sek. infiz. Dermatosen																																								
Spaltensumme		10	51	7	5	11	13	23	8	5	5		6	3	22	2	14	10	1	2		14	4	8	9	10	2	2	1	2		2	9	1	10	5	1	1	1	3

Tab. 1 (Fortsetzung)

Grundleiden / Behandlungsleiden	Gastroenterologie	Virushepatitis	Leberzirrhose	Akute Pankreatitis	Chron. Pankreatitis	Erkrankungen der Gallenwege	Magenkarzinom	Ulcus pepticum	Sonstige Krankheiten	Endokrinologie	Diabetes mellitus	Schilddrüsenerkrankungen	Vergiftungen	Neurologie	Zirkulatorische Störungen d. Gehirns	Hydrocephalus	Tetraplegie, Querschnittslähmung	Infektionskrankheiten	Meningitiden und Hirnabszeß	Encephalitiden	Infektionen des Atemtraktes incl. Tbc	Infektiöse Darmerkrankungen	Exanthemische Infektionskrankheiten	Sepsis	Endotoxinschock	Unklare fieberhafte Infekte	Abszedierende Entzündung, Phlegmone	Immunolog. Erkrankungen, Dermatosen	Kollagenkrankheiten	Lyell-Syndrom, all.-hypererg.Hautentz.	Andere Dermatosen	Rheumatisches Fieber	Chirurgische Erkrankungen	Zustand nach Unfallverletzungen	Zustand nach Operation	Metastasierendes Tumorleiden	Zeilensumme
Unklares Fieber			1								1				1				1		1					2			3			1				1	26
Inf.b.hochgr.Abwehrschwäche		1																																			62
Chemoprophylaxe												1																								2	20
Septische Infektionen		1	1	1		3			1															1							1						22
Endo-, bakt.Pericarditis					1																																5
Meningitis, Encephalitis			1													1			10	2				1													15
Infektionen d.Atemtraktes																																					
Katarrhalischer Infekt																									2												9
Bronchitis			1					1	1						1	1																				1	16
Pneumonie		3	4	3	2		2	1	1		5	1	2		9		1				5	1		1			1		2				2	3	2	169
Pleuraempyem					2																																5
Inf. d.Magen-Darm-Traktes																																					
Enteritis																																					1
Bakterielle Ruhr																						1															1
Salmonellosen																																					1
Peritonitis				1				2																										2			7
Cholangitis						1					1																										2
Pankreatitis				1	1			1					1																								4
Infekt.d.Urogenitaltraktes																																					
Pyelonephritis			1		2						1				1					1										1							27
Inf. d.unteren Harnwege							1								2		1																				5
Epididymitis																																					1
Chirurgische Infektionen																																					
Wundinfektion																																					3
Abszeß und Phlegmone			2						1		1																3										12
HNO-Infektionen																																					
Tonsillitis																																					1
Otitis media chronica																																					1
Gingivitis necroticans																																					1
Hautinfektionen																																					
Erysipel																							1														1
sek. infiz. Dermatosen																														1							1
Spaltensumme		5	11	6	8	4	3	5	4		9	2	3		14	2	2		11	3	6	2	1	3	2	2	4		5	2	1	1		2	6	6	418

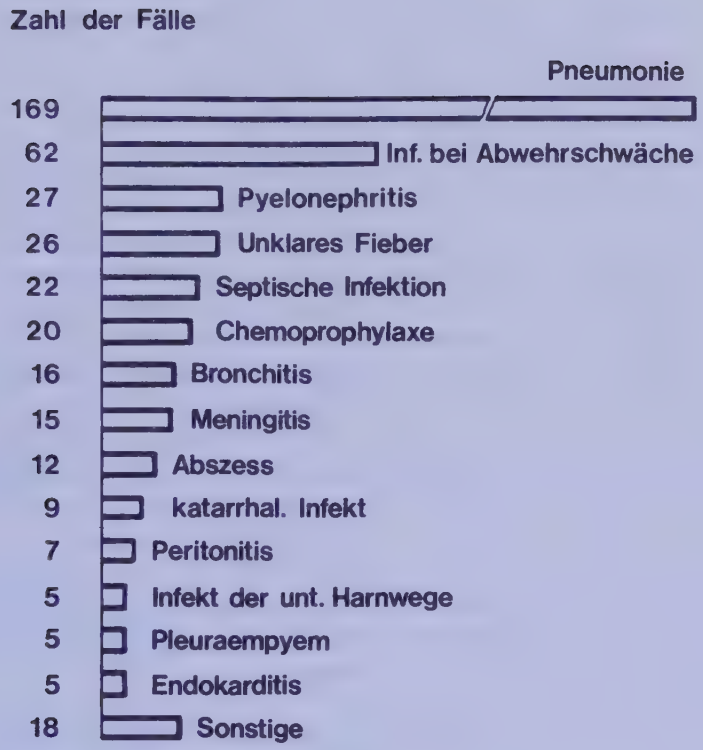


Abb. 3 : Behandlungsleiden der 418 Fälle

133 hämatologischen Patienten (5 Fälle mit hämorrhagischen Diathesen nicht mitgezählt) aus Tabelle 1 hervor. Bei diesen Patienten standen weiterhin Infektionen des Respirationstraktes (40 Fälle mit Pneumonie, 7 Fälle mit Infektionen der oberen Luftwege) im Vordergrund. Bei 5 Fällen mit Blutkrankheiten lag das klassische Bild der Sepsis mit positiven

Blutkulturen vor; wahrscheinlich dürfen septikämische Zustände bei den hämatologischen Patienten in weit größerer Zahl angenommen werden, da sich eine Sepsis bei Abwehrschwäche (zum Teil auch therapiebedingt) nicht mit allen klassischen Symptomen äußert oder aber schwer von der Manifestation der Grundkrankheit abtrennen läßt (98).

Tabelle 2 zeigt, welche Keime bei den verschiedenen Behandlungsleiden identifiziert und mit Cephalothin und Gentamycin therapiert wurden. In dieser Tabelle, der die bakteriologischen Befunde von 162 Behandlungsfällen zugrunde liegen, wurde bei Mischinfektionen der insgesamt häufigere Keim vorangestellt. Im gramnegativen Bereich waren Klebsiella und Coli zahlenmäßig die Haupterreger, gefolgt von Proteus und Pseudomonas. Im grampositiven Bereich überwog Staphylococcus aureus. Entsprechend dem Wirkungsspektrum der Kombination waren Mischinfektionen mit den gramnegativen Problemkeimen Pseudomonas und Proteus besonders häufig. Enterokokken, die von der Kombination nur ungenügend erfaßt werden, wurden achtmal bei Mischinfektionen mit anderen empfindlichen Erregern gefunden. Pseudomonas aeruginosa allein wurde entsprechend seiner Empfindlichkeit nur gegen Gentamycin selten mit der Kombination behandelt.

In 43,7 % aller Behandlungsfälle wurde die Antibiotikakombination sofort nach einer Keimabnahme zur ungezielten initialen Chemotherapie eingesetzt; dem späteren bakteriologischen Befund zufolge war der Einsatz in 2/5 dieser Fälle gerechtfertigt. In 20,1 % der Fälle wurde die Kombination entsprechend einer vorliegenden Resistenzbestimmung verordnet. 21,6 % der Behandlungen wurden ohne Keimbestimmung, weitere 14,6 % als ausdrückliche Chemoprophylaxe durchgeführt.

Tab. 2 : Behandelte Keimarten/Behandlungsleiden

Behandlungsleiden / Behandelte Keimarten	Unklares Fieber	Inf. bei Abwehrschwäche	Chemoprophylaxe	Septische Infektionen	Endo- und Pericarditis	Meningitis, Hirnabszeß	Katarrhalischer Infekt	Bronchitis	Pneumonie	Pleuraempyem	Peritonitis	Pyelonephritis	Inf. d. unteren Harnwege	Abszeß und Phlegmone	Sonstige	Z e i l e n s u m m e
Kein Hygienebefund/steril	21	54	20	2	2	9	9	8	96	3	3	9	1	7	12	256
E.coli (allein)	1	1		5		1		1	11		2	6	1	1	1	31
+ Pseudomonas		1							2			1	1			5
+ Pseudomonas + Proteus									1							1
+ Proteus									1							1
+ Enterokokken									1		1	1				3
+ Enterokokken + St.epid.															1	1
+ Enterokokken + St.aur.									1							1
+ St.aureus									1							1
Klebsiella (allein)	1			2		1		4	25			4				37
+ Proteus									2					1		3
+ Pseudomonas									2							2
+ Pseudomonas + Proteus									1							1
+ Pseudomonas + St.epid.									1							1
+ Pseudomonas + Enterok.									1							1
+ St.aureus				1					1				1	1		4
+ St.epidermidis				1		1				2						4
+ St.aureus + St.epid.						1										1
E.coli + Klebsiellen		2		2	1				4		1	2				12
+ Proteus				1					2							3
+ Pseudomonas									1				1			2
+ Enterokokken								1	1							2
+ St.aureus									1							1
+ St.epidermidis				1												1
Proteus (allein)		1		1					2			4		1		9
Pseudomonas (allein)				1				1	1							3
St.aureus (allein)		2		5	1				6						3	17
+ Pseudomonas									1							1
St.epidermidis (allein)	2	1				1			1					1		6
Strepto- u./od. Pneumokokken	1				1	1		1	2						1	7
S p a l t e n s u m m e	26	62	20	22	5	15	9	16	169	5	7	27	5	12	18	418

Einige Behandlungsleiden machen hiervon Ausnahmen:

(1) Bei unklarem Fieber hat man in 50 % der Fälle (n = 26) auf eine Keimbestimmung verzichtet.

(2) Infekte bei hochgradiger Abwehrschwäche wurden in 57 % der Fälle (n = 62) ungezielt chemoprophylaktisch angegangen und in 3 % entsprechend einer vorliegenden Resistenzbestimmung behandelt.

(3) Bei septischen Infektionen ging der Behandlung stets eine Keimabnahme voraus. 82 % der Behandlungen (n = 22) waren durch vorliegende Resistenzbestimmungen oder durch den später eintreffenden bakteriologischen Befund gerechtfertigt.

(4) Bei 50 % der behandelten Pyelonephritiden (n = 27) und Infektionen der unteren Harnwege (n = 5) war die Therapie mit vorliegenden Resistenzbestimmungen begründet.

2. Gesamtergebnis der Auswertung

Der ursächliche Zusammenhang zwischen einer Kombinationstherapie mit Cephalothin/Gentamycin und einer Nierenschädigung wurde auf Grund aller Befunde der Erhebungsbögen bei den 418 Fällen zusammenfassend beurteilt. In Tabelle 3 ist das Gesamtergebnis der Auswertung zusammengestellt. Von den 418 Fällen hatten 304 (= 72,7 %) eine unverändert gute Nierenfunktion unter der Kombinationsbehandlung. In 22 Fällen (= 5,3 %) ist ein Zusammenhang zwischen Kombinationsbehandlung und Kreatininanstieg oder Nierenversagen als sicher anzusehen. In 13 Fällen (= 3,1 %) wurden die Nieren wahrscheinlich durch die Kombinationsbehandlung geschädigt. In 17 Fällen (= 4,1 %) scheint ein Zusammenhang möglich, in 7 Fällen (= 1,7 %) fraglich. In 50 Fällen (= 11,9 %) hatte die Nierenfunktionsstörung andere Ursachen. Fünf Fälle waren nicht entscheidbar (= 1,2 %).

Tab. 3 : Gesamtergebnis der Auswertung

Klasse		Zahl der Fälle
0	Nicht betroffen: unverändert gute Nierenfunktion	304 (= 72,7 %)
1	Zusammenhang sicher	22 (= 5,3 %)
2	Zusammenhang wahrscheinlich	13 (= 3,1 %)
3	Zusammenhang möglich	17 (= 4,1 %)
4	Zusammenhang fraglich	7 (= 1,7 %)
5	Kein Zusammenhang	50 (= 11,9 %)
9	Zusammenhang nicht beurteilbar	5 (= 1,2 %)
		418 (= 100,0 %)

3. Fälle mit Nierenschädigung

In Tab. 4 und 5 werden die 35 Fälle mit sicherer und wahrscheinlicher Nierenschädigung durch die Kombinationsbehandlung vorgestellt.

Tab. 4: 22 Fälle mit Nierenschädigung durch die Kombinationstherapie mit Gentamycin und Cephalothin (Klasse 1)

Patient Lfd.Nr. Alter Geschl.	GL = Grundleiden BL = Behandlungsleiden	Nephrolog. Vorgesch.	maximale Tagesdos. C=Cephal. G=Gentam.	Kreatinin vor C+G / höchster Kr.Wert	Anurie/ Oligurie Patholog. Diagnose Akutes NV	Verlauf
033 45 J. m.	Z.n. Nephrektomie rechts wegen Hypernephr.Ca.(GL) Ulcus duodeni Pleuropneumonie (BL)	Pyeloneph. links	C= 8 g G= 120 mg (1,4mg/kg)	1,7 mg% 9,2 mg%	Oligurie path.ANV	rascher Kreatininanstieg kurz nach Therapiebeginn Patient verstorben
055 67 J. w.	V.a. Sjögren Syndrom (GL) Perikarditis Bronchopneumonie (BL)	—	C= 6 g G= 80 mg (1,4mg/kg)	1,2 mg% 2,3 mg%	— —	Kreatinin b. Entlassung 0,7 mg%
059 75 J. w.	Rechtsherzinsuffiz. (GL) Cerebr.Ischämie, Hirnödem Pneumonie (BL)	V.a.diabet. Glomerulo-sklerose	C= 8 g G= 120 mg	1,2 mg% 1,9 mg%	— —	Pat. verstarb 6 Tage nach Beginn der Komb.-therapie
* 085 68 J. w.	Bronchopneumonie (GL) Akuter Schub einer chron. Pyelonephritis (BL)	chronische Pyeloneph.	C= 6 g G= 240 mg (2,7mg/kg)	2,4 mg% 5,6 mg%	— —	Kombination nach 9täg.Beh. für einige Tage abgesetzt, dann wieder gegeb.:Nr.086
* 086 68 J. w.	gleicher Fall wie Nr.085	chronische Pyeloneph.	C= 6 g G= 120 mg (1,3mg/kg)	5,6 mg% 9,8 mg%	Oligurie —	Jetzt über 7 Tage gegeben Am 2.u.3. Tag 250 ml Urin trotz 1000 mg Lasix. Nach Absetzen von Ceph.u.Gent. Kreatininrückg.bis 2,1mg%

*) Verlauf in der Diskussion dargestellt (Kasuistik II)

110 68 J. m.	Akute cerebr.Ischämie(GL) Hypertonie Bronchopneumonie bds.(BL)	unbestimmt	C= 7 g G= 120 mg	1,6 mg% 4,0 mg%	— —	Pat. verstarb nach 10täg. Kombinationstherapie am Herz-Kreislauf-Versagen
202 61 J. w.	Idiopath.hypertroph. Subaortenstenose (GL) Dermatomyositis Bronchopneumonie bds.(BL)	chronische Pyeloneph. Steine	C= 12 g G= 160 mg	0,7 mg% 4,6 mg%	— —	2 Tage nach Ende d.Komb.-therapie sistierte der Kreatininanstieg, gleichmäßiger Rückg.bis 0,6 mg%
214 58 J. m.	Chronisch myeloische Leukämie,akuter Schub(GL) Bronchopneumonie (BL)	—	C= 8 g G= 160 mg (1,9mg/kg)	1,1 mg% 3,7 mg%	Anurie —	rascher Kreatininanstieg am 2.Tag d.Kombinationsth. Pat.verstarb 1 Tag später an seinem Grundleiden
217 35 J. m.	Akute Pankreatitis (GL) Abszeß d. Bursa omentalis Bronchopneumonie (BL)	—	C= 6 g G= 120 mg (1,5 mg/kg)	1,0 mg% 1,5 mg%	— —	Kreatininwert 4 Tage nach Ende d. Kombinationsther. 1,0 mg%
235 71 J. m.	Links-u.Rechtsherzinsuff. Chron. Emphysembronchitis Pneumonie (BL)	—	C= 6 g G= 160 mg (2,2mg/kg)	1,1 mg% 2,5 mg%	Oligurie —	Nach 6-täg. Kombinationstherapie leichter Kreat.-anstieg.Pat.verstarb nach weiteren 9 T. Komb.-ther.
291 74 J. w.	Dermatomyositis (GL) Diabetes mellitus,schwere Aspirationspneumonie (BL)	Pyeloneph.	C= 8 g G= 120 mg (2,2mg/kg)	0,6 mg% 3,8 mg%	Anurie path.ANV	Nach 9-täg. Kombinationsther.schneller Kreatininanstieg. Exitus let. nach 2 weit.Tg. an d.Pneumonie

Tab. 4 (Fortsetzung)

Patient Lfd.Nr. Alter Geschl.	GL = Grundleiden BL = Behandlungsleiden	Nephrolog. Vorgesch.	maximale Tagesdos. C=Cephal. G=Gentam.	Kreatinin vor C+G höchster Kr.Wert	Anurie/ Oligurie Patholog. Diagnose Akutes NV	Verlauf
310 46 J. m.	Subarachnoidalblutung(GL) Beckenvenenthrombose Bronchopneumonie (BL)	—	C= 8 g G= 240 mg (3,2mg/kg)	0,7 mg% 12,4 mg%	Oligurie path.ANV	Nach 4-täg. Kombinationstherapie Kreatininanstieg. 5 T.später am GL verstorb.
311 60 J. m.	Hämorrh. Pankreatitis(GL) Lungenemb., Rechtsinsuff. Infarktpneumonie (BL)	Nierenrindencysten Arterioskl.	C= 4 g G= 160 mg (2,2mg/kg)	1,6 mg% 3,7 mg%	Oligurie path.ANV	Kreatininanstieg.Nach Absetzen Rückg. auf 2,0 mg% später präfin.Schock:ANV
314 75 J. m.	Chron. lymphat. Leukämie Lungenemphysem Bronchopneumonie (BL)	Pyeloneph. Arteriosklerose	C= 8 g G= 120 mg (2,3mg/kg)	1,4 mg% 1,6 mg%	— path.ANV	Kr.wert 1,6 mg% kurz nach Beginn d.Therapie.Pat. an Folgen d.Lungenemph.gest.
316 48 J. m.	Akute myeloische Leukämie Polyneuropathie Fieber (BL)	—	C= 8 g G= 240 mg	0,7 mg% 1,7 mg%	Oligurie —	Nach 3-täg. Kombinationstherapie Kreatininanstieg 7 T.nach Ther.:Kr.0,9 mg%
319 70 J. m.	Anaplastisches BronchusCa Prod. granulier. LungenTb Pneumonie (BL)	—	C= 8 g G= 240 mg (3,6mg/kg)	1,0 mg% 2,9 mg%	Anurie path.ANV	rascher Kreatininanstieg am 3.Tag d.Kombinationsth. 2 T. später präfinal RR-Abfall(Urs.d. path. ANV?)

320 62 J. m.	Retikulosarkomatose (GL) Vena-cava-superior-Syndr. Hohe Temperaturen (BL)	—	C= 3 g G= 160 mg (2,3mg/kg)	1,1 mg% 5,2 mg%	Oligurie path.ANV	Nach 3-täg.Therap. rasch. Kreatininanstieg, auch nach Absetzen d.Kombinat.
331 60 J. m.	Aplastische Anämie (GL) Leberausfallskoma Sepsis (BL)	—	C= 12 g G= 120 mg (1,5mg/kg)	1,1 mg% 11,8 mg%	Anurie path.ANV	rapider Kreatininanstieg 1 Tag nach Therapiebeginn Nach weiteren 4 Tagen mit Komb.-therapie Ex.letalis
350 71 J. m.	Arteriosclerosis obliter. Ess. monocl. Gammopathie schwere Bronchopneumonie	—	C= 6 g G= 240 mg (4,3mg/kg)	0,8 mg% 2,6 mg%	— —	langsam. Kreatininanstieg unter 12täg.Kombinations-ther. ING:schw.Parenchym-schäd.Nach 29 T.Kr.1,0 mg%
353 39 J. m.	Rezidiv. Lungenembolien Aspergillom li.Oberlappen Infarktpneumonie (BL)	—	C= 6 g G= 120 mg (2,4mg/kg)	0,6 mg% 3,6 mg%	— —	Kreatininanstieg unter 6-täg. Ther. Nach Absetzen kontin.Rückg.auf 1,3 mg%
366 44 J. m.	Akute myeloische Leukämie Hohe Temperaturen (BL)	Pyeloneph.	C= 8 g G= 160 mg (2,4mg/kg)	1,1 mg% 12,8 mg%	Oligurie —	rapider Kreatininanstieg unter 8täg. Kombinations-th. Pat.11 T.nach Ende d. Ther. im Nierenvers.gest.
* 376 41 J. w.	Hairy-cell-Leukämie (GL) Pleuraergüsse bds. Pneumonie	—	C= 8 g G= 240 mg (4,1mg/kg)	0,8 mg% 10,9 mg%	Oligurie Polyurie path.ANV	Nach dem 1.Tag einer 4täg. Komb.ther. typisches ANV 2 Wochen nach Absetzen Kr. 5,1 mg%.Tod im Links-Re.-Herzversagen b.Lungenödem

*) Verlauf in der Diskussion dargestellt (Kasuistik II)

Tab. 5: 13 Fälle mit wahrscheinlicher Nierenschädigung durch die Kombinationstherapie (Klasse 2)

Patient Lfd.Nr. Alter Geschl.	GL = Grundleiden BL = Behandlungsleiden	Nephrolog. Vorgesch.	maximale Tagesdos. C=Cephal. G=Gentam.	Kreatinin vor C+G / höchster Kr.Wert	Anurie/ Oligurie / Patholog. Diagnose Akutes NV	Verlauf
022 69 J. m.	Akute myeloische Leukämie Bronchopneumonie (BL)	—	C= 6 g G= 160 mg (2,0mg/kg)	1,2 mg% 2,6 mg%	Oligurie —	Kontin. Kreatininanstieg ab 3.Tag der 8täg.Therap. Verstorben am Grundleiden
063 21 J. w.	Chron.myeloische Leukämie Abortus incompl. Mens IV Pneumonie (BL)	Pyeloneph.	C= 6 g G= 120 mg (2,7mg/kg)	0,7 mg% 1,3 mg%	Oligurie —	langsam.Kreatininanstieg 1 Tag oligurisch; b.Entl. Kreatininwert 0,8 mg%
068 48 J. m.	Hydrocephalus internus Hirnabszeß (BL)	—	C= 12 g G= 160 mg (2,3mg/kg)	1,0 mg% 9,3 mg%	Polyurie —	leichter Kreatininanstieg in ersten Tagen d. Ther., nach 17-täg.Ther. polyur. Nierenversagen, 2 T.später Kreislaufvers. mit Anurie
129 74 J. m.	Chron. lymphat. Leukämie Links-Rechtsherzinsuffiz. Schwere Bronchopneumonie	Arterio-sklerose	C= 6 g G= 160 mg (2,6mg/kg)	1,1 mg% 1,8 mg%	— —	Nach 9 Tag.der 15täg.Ther. Kreat.anst.11 T.nach Ende Kr.1,0mg%. Pat.am GL gest.
140 54 J. m.	Akute Myeloblasten-leukämie (GL) Pneumonie (BL)	Arterio-sklerose	C= 6 g G= 160 mg (2,3mg/kg)	0,9 mg% 1,6 mg%	— —	leichter Anstieg am 6.Tag d.Ther.Unter Dosisredukt. Kreat.-Rückgang auf 0,8mg%

146 62 J. m.	Pseudomonassepsis (GL) Pneumonie (BL)	Arterio- sklerose	C= 8 g G= 160 mg	1,0 mg% 4,0 mg%	— path.ANV	Kreat.-Anstieg am 4.Tag d. 6-täg.Ther. 2 Tage nach Absetzen Ex.let. im Herzvers.
152 71 J. m.	Apoplexie (GL) Herzinsuffizienz Pneumonie (BL)	Pyeloneph.	C= 6 g G= 120 mg (2,1mg/kg)	1,8 mg% 2,8 mg%	— —	Kreatininanstieg unter 4-täg.Ther.Patient später an Grundleiden verstorben
180 76 J. m.	Prod.cavern.off. LungenTb Chron. aggr. Hepatitis Fieberanstieg (BL)	Pyeloneph. Arterio- sklerose	C= 6 g G= 120 mg (2,6mg/kg)	0,8 mg% —	— path.ANV	Pat. verstarb nach 3tägig. Komb.ther. Path.-anat.ANV jedoch keine Laborwerte
197 60 J. m.	Retikulosarkomatose (GL) Bronchial-Carzinom Bronchopneumonie (BL)	—	C= 6 g G= 120 mg	0,9 mg% 2,9 mg%	Oliguria path.ANV	Pat.2T.nach Ende der 5täg. Ther.verstorb. Pathol.ANV durch RR-Abfall präfinal
210 49 J. m.	Lymphogranulomatose,Mark-aplasie, Subduralhämatom Hohes Fieber (BL)	—	C= 8 g G= 240 mg (3,1mg/kg)	1,0 mg% 1,8 mg%	— —	leichter Kreatininanstieg am 5.T.d.Ther. 1 Wo. nach Ther.ende Kr.1,5mg%. Nach weit.3T.Exit.:cerebr.Koma
246 52 J. m.	Panmyelophtise (GL) Hämorrhagische Diathese Pneumonie (BL)	Pyeloneph. Arterio- sklerose	C= 8 g G= 160 mg (2,1mg/kg)	1,1 mg% 5,7 mg%	— path.ANV	Kreatininanstieg innerhalb von 5 Tagen. Pat.verstorben. Präfin.RR-Abfall
309 84 J. w.	Diabetes mellitus (GL) Herzinsuffizienz Superinf. Viruspneum.(BL)	V.a.diabet. Glomerulo- sklerose	C= 8 g G= 120 mg	1,1 mg% 3,4 mg%	Oliguria —	Rascher Kreatininanstieg nach Ther.beginn.Nach 3 T. Exit. in Ateminsuffizienz u. Herz-Kreislauf-Versag.
338 33 J. m.	Chron.myeloische Leukämie Akuter Blastenschub (GL) Hohe Temperaturen (BL).	—	C= 6 g G= 160 mg (2,3mg/kg)	1,1 mg% 1,6 mg%	— —	Kreatininanst. nach 2-täg. Komb.therapie. Ein Tag später Exit. am Grundleid.

Zunächst wird das Verhalten der Nierenfunktion bei den geschädigten Patienten während der Kombinationstherapie analysiert.

Der mittlere Kreatininwert vor Antibiotikagabe liegt in Klasse 1 mit 1,3 mg% etwas höher als in Klasse 0 (Tab. 6); der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Diese Kreatininerhöhung ist durch die Fälle der Tabelle 7 bedingt, die schon vor der Therapie Zeichen der manifesten Niereninsuffizienz hatten.

Tab. 6 : Mittlere Kreatininwerte vor Antibiotika-Gabe

Klasse	n	Kreatinin $\bar{x}$ ± 1s mg%
0 (= nicht betroffen)	284	0,99 ± 0,63
1 (= Zusammenhang sicher)	22	1,32 ± 1,05
2 (= " wahrscheinlich)	13	1,05 ± 0,26
3 (= " möglich)	17	1,12 ± 0,32
4 (= " fraglich)	7	1,36 ± 0,77
5 (= kein Zusammenhang)	48	3,10 ± 2,90
9 (= nicht entscheidbar)	5	1,06 ± 0,24

Tab. 7 : Fälle mit erhöhten Kreatininwerten vor Antibiotikagabe in Klasse 1

Lfd. Nr.	Kreatinin vor Antibiotikagabe	Ursache des erhöhten Kreatininwertes vor Antibiotikagabe
033	1,7 mg%	Nephrektomie, Pyelonephritis der Restniere
085	2,4 mg%	gleiche Patientin. Akuter Schub einer chron. Pyelonephritis
086	5,6 mg%	
110	1,6 mg%	nicht näher bestimmtes Nierenleiden
311	1,6 mg%	Hämorrhagische Pankreatitis; erhebliche Rechtsinsuffizienz
314	1,4 mg%	Pyelonephritis

Trotz erhöhter Ausgangswerte war der Anstieg der harnpflichtigen Stoffe in den ersten 5 Fällen der Tabelle 7 so ausgeprägt, daß Schweregrad und Verlauf des nephrologischen Leidens als Erklärung für diesen Ablauf nicht ausreichten. Als Beispiel für diese Situation wird in der Diskussion ausführlich über den Verlauf bei der Patientin Lfd.Nr. 085/086 berichtet (Kasuistik II). Bei dem letzten Fall der Tabelle 7 (Lfd.Nr. 314) wurde das akute Nierenversagen erst bei der Obduktion entdeckt; laborchemisch wurde nur der Beginn des Kreatininanstieges erfaßt.

Die Fälle der Klassen 4 und 5 (kein oder fraglicher Zusammenhang) wurden diesen Klassen aufgrund der erhöhten Kreatininwerte vor Behandlungsbeginn zugeteilt.

Unter der Kombinationsbehandlung stiegen Kreatinin und Harnstoff in Klasse 1 bis auf durchschnittliche Werte von 4,99 mg% bzw. 180 mg% an, in Klasse 2 bis auf 3,23 mg% bzw. 157 mg% (Tabelle 8). Der Kreatininanstieg ist hoch signifikant innerhalb Klasse 1 und signifikant innerhalb Klasse 2.

Tab. 8 : Mittelwerte der höchsten Kreatininwerte und der gleichzeitig gemessenen Harnstoffwerte

Klasse	n	Kreatinin $\bar{x} \pm 1s$ mg%	Harnstoff $\bar{x} \pm 1s$ mg%
0	273	1,00 ± 0,68	42 ± 25
1	22	4,99 ± 3,19	180 ± 110
2	12	3,23 ± 2,28	157 ± 109
3	17	4,19 ± 2,58	164 ± 116
4	6	2,63 ± 1,47	147 ± 91
5	48	4,39 ± 3,42	176 ± 137
9	2	1,30 ± 0,57	90 ± 14

Bei den geschädigten Patienten vergingen nach Therapiebeginn durchschnittlich 4 1/2 Tage bis zum Kreatininanstieg in den pathologischen Bereich über 1,2 mg% ($\bar{x}$ = 4,42 $\pm$ 2,75 Tage).

Die Urinproduktion (Tabelle 9) war nur bei der Hälfte aller Patienten mit sicherer und wahrscheinlicher Nierenschädigung infolge der Kombinationsbehandlung vermindert (17 von 35 Patienten = 48,6 %).

Tab. 9 : Urinmengen bei den geschädigten Patienten

Urinproduktion	Zahl der Fälle Klasse 1 (n = 22)	Klasse 2 (n = 13)
Oligurie	8	4
Anurie	4	-
Oligurie u. folgende Polyurie	1	-
Polyurie	-	1
normale Urinproduktion	9	8

In Klasse 1 behielten 9 der 22 Patienten eine normale Urinproduktion trotz einer Funktionseinschränkung mit einem durchschnittlichen höchsten Kreatininwert von 3,0 mg% und einem durchschnittlichen Harnstoffwert von 137 mg%. In Klasse 2 blieben die Urinmengen bei 8 der 13 Patienten normal. Hier verlief die Schädigung als Anstieg der Retentionswerte bis auf durchschnittlich 2,75 mg% Kreatinin und 130 mg% Harnstoff. Kein Patient wurde dialysiert.

Bei 8 Patienten der Klasse 1 wurde die Urin-Na^+-Konzentration während des Nierenversagens bestimmt ($\bar{x}$ = 74 $\pm$ 25 mval/l). Dabei lag die Urin-Na^+-Konzentration bei 5 Fällen, die als typisches akutes Nierenversagen

verliefen, immer über 34 mval/l (größter Wert 108 mval/l).

Acht Patienten aus Klasse 1 wurden mit normalisierten Retentionswerten entlassen, während die anderen verstorben sind (Tabelle 10). Von diesen 8 Patienten steht in 3 Fällen (Tabelle 4: Lfd.Nr. 202, 350 und 353), die nonoligurisch mit einem stärkeren Kreatininanstieg verliefen, eine Angabe über die Dauer des Nierenversagens zur Verfügung: Der mittlere höchste Kreatininwert von 3,6 mg% ging nach Absetzen der Therapie kontinuierlich zurück und war nach durchschnittlich 24 Tagen wieder in den Normbereich abgefallen.

Aufgrund des WILCOXON-Tests für gepaarte Meßwerte ließ sich bei den 8 entlassenen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen Ausgangswert und Entlassungskreatininwert nachweisen. Ein bleibender manifester Restschaden als Folge der Kombinationsbehandlung ist bei diesen 8 Patienten also nicht anzunehmen.

14 der 22 Patienten aus Klasse 1 sind verstorben (Tab. 10); sämtliche obduzierten Fälle (n = 9) hatten pathologisch-anatomisch Zeichen eines akuten Nierenversagens. In Klasse 2 sind 11 der 13 Patienten verstorben. Hier ergab die Autopsie unter 7 obduzierten Fällen viermal pathologisch-anatomisch ein akutes Nierenversagen. Ein präfinaler Blutdruckabfall könnte in den Klassen 1 und 2 je zweimal für den pathologisch-anatomischen Befund "akutes Nierenversagen" mitverantwortlich sein (Klasse 1: Lfd.Nr. 311 und 319; Klasse 2: Lfd.Nr. 197 und 246).

Tab. 10 : Verlaufsschicksal und pathologisch-anatomische Diagnose

	n	entlassen		verstorben			
		gesund entlassen	defekt-geheilt (Grundleiden)	keine Autopsie	Autopsie ergab aNV	Autopsie ergab kein aNV	Autopsie ergab Autolyse d.Nieren
Alle Pat.	418 100%	28 6,7%	238 56,9%	55 13,2%	49 11,7%	25 5,9%	23 5,5%
davon:							
Kl.0	304 100%	27 8,9%	208 68,4%	30 9,9%	4 1,3%	22 7,2%	13 4,3%
Kl.1	22 100%	0	8 36,4%	5 22,7%	9 40,9%	0	0
Kl.2	13 100%	0	2 15,4%	4 30,8%	4 30,8%	0	3 23,1%

In Klasse 0 sind 22,7 % der 304 Patienten infolge des Grund- oder Behandlungsleidens verstorben, in Klasse 1+2 zusammengenommen 71,4 % der 35 Patienten. Auch unter Berücksichtigung einer verschiedenen Altersverteilung in den Klassen (Abbildung 4) macht dieser Unterschied deutlich, daß die meisten der Geschädigten (Klasse 1+2) schwerkranke Patienten waren.

Von den betroffenen Patienten ist lediglich einer unmittelbar oder mittelbar an den Folgen der Nierenschädigung, d.h. in der Urämie, gestorben. Dieser Patient (Fall Lfd.Nr. 366, Tabelle 4) könnte ebensogut dem Terminalstadium seiner Grundkrankheit, einer akuten myeloischen Leukämie, erlegen sein.

4. Analyse der Ursachen

Bei der Analyse möglicher Ursachen für die Nephrotoxizität der Kombinationsbehandlung stellt sich zunächst die Frage, ob die betroffenen Patienten häufiger vorgeschädigte Nieren hatten.

4.1 Nephrologische Vorgeschichte

Bei den Geschädigten (Klasse 1+2) fand sich in 54,3 % der Fälle ein Nierenleiden in der Vorgeschichte (Tabelle 11). Bei den Patienten mit unverändert guter Nierenfunktion (Klasse 0) lag die Häufigkeit einer nephrologischen Vorgeschichte mit 35,5 % signifikant niedriger ($p < 0,05$) als in Klasse 1+2.

Tab. 11 : Häufigkeit einer nephrologischen Vorgeschichte

	Nephrologische Vorgeschichte	Keine nephr. Vorgeschichte	Gesamtzahl
Klasse 0 (nicht betroffen)	108 (35,5 %)	196 (64,5 %)	304 (100 %)
Klasse 1+2 (Geschädigte)	19 (54,3 %)	16 (45,7 %)	35 (100 %)
Gesamtzahl	127	212	339

Als Folge unserer Einteilungskriterien findet sich in den übrigen Klassen (3, 4 und 5) bei 55 von insgesamt 79 Patienten ein Nierenleiden in der Vorgeschichte, das zu der Nierenfunktionsstörung während der Kombinationsbehandlung beigetragen hat.

Unter den Nierenkrankheiten in der Vorgeschichte war die Pyelonephritis führend. In der Häufigkeit einer anamnestischen Pyelonephritis (Tabelle 12) besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Klassen 0 und 1+2.

Tab. 12 : Häufigkeit einer anamnestischen Pyelonephritis

	Pyelo-nephritis	keine Pyelonephr.	Gesamtzahl
Klasse 0 (nicht betroffen)	68 (22,4%)	236 (77,6%)	304 (100%)
Klasse 1+2 (Geschädigte)	11 (31,4%)	24 (68,6%)	35 (100%)
Gesamtzahl	79	260	339

In ca. 1/3 der Fälle war die Pyelonephritis mit anderen Nierenkrankheiten vergesellschaftet. In 27 Fällen wurde eine akute Pyelonephritis mit der Antibiotikakombination behandelt; bei einer Patientin entwickelte sich in zwei aufeinanderfolgenden Behandlungsperioden eine Niereninsuffizienz (Tabelle 4, Patientin Lfd.Nr. 085/086; in der Diskussion als Kasuistik II ausführlich dargestellt).

Bei 7 von 16 obduzierten Patienten (= 44 %) aus Klasse 1+2 wurde pathologisch-anatomisch eine Nierenarteriosklerose festgestellt, davon 3mal zusammen mit einer Pyelonephritis. In Klasse 0 wurde der Befund einer Nierenarteriosklerose bei 25 von 39 obduzierten Fällen (= 64 %) erhoben. Hieraus wird geschlossen, daß Nieren mit Arteriosklerose nicht bevorzugt von der Schädigung durch Gentamycin und Cephalothin betroffen sind.

4.2 Sonstige Vorgeschichte

Vier der 11 Patienten mit Pyelonephritis aus Klasse 1+2 hatten gleichzeitig einen Diabetes mellitus. Insgesamt haben wir in der "sonstigen Vorgeschichte" bei Klasse 1+2 9mal einen Diabetes mellitus gezählt, davon 8 Fälle mit Altersdiabetes. In der Diabetes-Häufigkeit besteht kein signifikanter Unterschied zu Klasse 0 ($p = 0,50$). Nur bei zwei dieser 9 Diabetes-Fälle bestand der Verdacht auf eine diabetische Nephropathie.

4.3 Alter der Patienten

Ein hohes Alter der Patienten prädisponierte zur Nierenschädigung durch die Kombinationsbehandlung (Tabelle 13). Von den 35 geschädigten Patienten sind 21 (= 60,0 %) älter als 60 Jahre, während unter den nicht betroffenen mit 117 (= 38,5 %) signifikant weniger ($p < 0,05$) ältere Patienten zu finden sind.
Abbildung 4 stellt dieses Ergebnis graphisch dar.

Tab. 13 : Patientenalter und Nierenschädigung

	Zahl der Patienten		
	60 Jahre und älter	jünger als 60 Jahre	Gesamtzahl
Klasse 0 (nicht betroffen)	117	187	304
Klasse 1+2 (Geschädigte)	21	14	35
Gesamtzahl	138	201	339

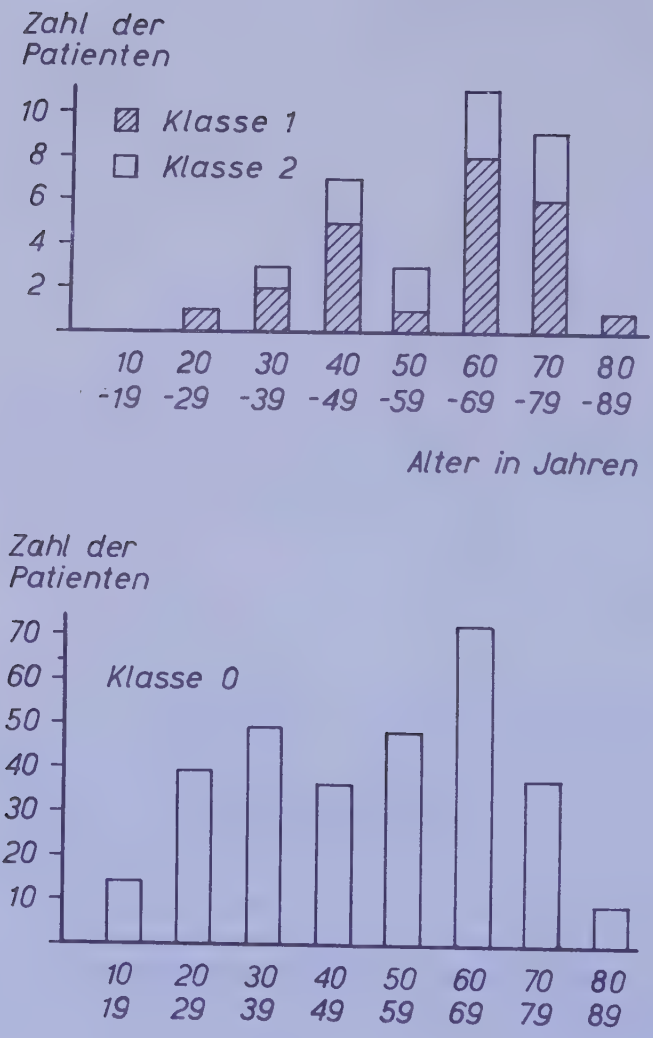


Abb. 4 : Altersverteilung bei den geschädigten Patienten (Klasse 1+2) und bei den nicht betroffenen Patienten (Klasse 0). (Zahl der Patienten bedeutet hier Zahl der Behandlungsfälle)

Wie aus Tabelle 14 zu ersehen ist, kann das häufigere Vorkommen der Nierenschädigung bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) nicht auf die altersspezifischen Grunderkrankungen in unserem Patientengut zurückgeführt werden.

Tab. 14 : Häufige (n ≥ 10) Grundleiden, die überwiegend bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre) vorkamen.

Grundleiden	Häufigkeit im Gesamtkollektiv (n = 418)	bei älteren Patienten in allen Klassen (n = 190)	bei älteren Patienten nur in Klasse 1+2 (n = 21)
Herzinsuffizienz	14	12	2
Zirkulatorische Störungen des Gehirns	14	12	2
Lungenembolie und -infarkt	14	11	-
Herzrhythmusstörungen und Schrittmacherpatienten	12	10	-
Myocardinfarkt	10	9	-
Lungentumoren	10	8	1

Bemerkenswerterweise ließ sich für das Kollektiv der 133 hämatologischen Patienten durch den χ^2-Test keine Abhängigkeit der Nierenschädigung von einem höheren Patientenalter (≥ 60 Jahre) zeigen. Die zugehörigen Altersverteilungen der geschädigten bzw. nicht betroffenen hämatologischen Fälle sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tab. 15 : Altersverteilung der geschädigten bzw. nicht betroffenen hämatologischen Fälle

Alter in Jahren:	10 -19	20 -29	30 -39	40 -49	50 -59	60 -69	70 -79	80 -89	Summe
Klasse 0 (nicht betr.)	5	24	21	7	19	18	6	-	100
Klasse 1+2 (Geschädigte)	-	1	1	4	3	4	2	-	15

Die folgende Abbildung 5 soll verdeutlichen, daß wir diesen Unterschied zum Gesamtkollektiv mit dem niedrigeren durchschnittlichen Erkrankungsalter bei Blutkrankheiten erklären. Dazu wurden aus der Altersverteilung aller hämatologischen Patienten (Tabelle 16; 133 Patienten = 100 %) und

Tab. 16 : Altersverteilung aller hämatologischen Patienten und der restlichen Patienten des Gesamtkollektivs

Alter in Jahren:	10 -19	20 -29	30 -39	40 -49	50 -59	60 -69	70 -79	80 -89	Summe
Hämatol.Pat. im Gesamtkollektiv	6	25	26	14	21	31	10	-	133
Häufigkeit relativ in %	4,5	18,8	19,5	10,5	15,8	23,3	7,5	-	100 %
kumulativ in %	4,5	23,3	42,8	53,3	69,1	92,4	99,9	-	
Restl. Pat. im Gesamtkollektiv	9	18	34	32	43	75	59	15	285
Häufigkeit relativ in %	3,2	6,3	11,9	11,2	15,1	26,3	20,7	5,3	100 %
kumulativ in %	3,2	9,5	21,4	32,6	47,7	74,0	94,7	100	
Gesamtzahl	15	43	60	46	64	106	69	15	418

der Altersverteilung der restlichen Patienten des Gesamtkollektivs (285 Patienten ≙ 100 %) Summenhäufigkeiten gebildet. Der Vergleich dieser kumulativen Häufigkeiten in Abbildung 5 ergibt, daß die Altersverteilung bei den hämatologischen Patienten gegenüber den restlichen Patienten des Gesamtkollektivs zu den jüngeren Altersgruppen ("nach links") verschoben ist.

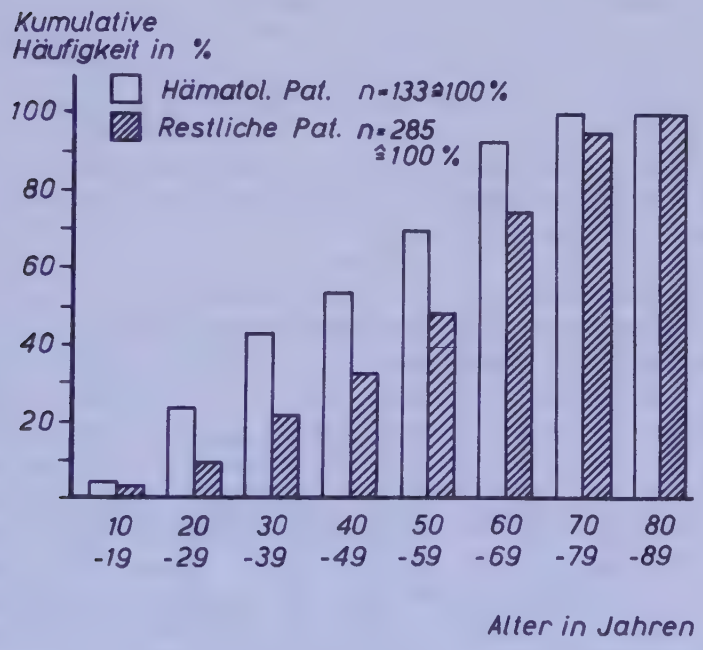


Abb. 5 : "Linksverschobene" Altersverteilung des hämatologischen Patientenkollektivs im Vergleich zur Altersverteilung aller restlichen Patienten. Darstellung als Summenhäufigkeiten.

Von den Behandlungsleiden, die überwiegend bei den älteren Patienten (≥ 60 Jahre) vorkamen, fällt in Klasse 1+2 nur die Pneumonie ins Gewicht.

4.4 Behandlungsleiden Pneumonie

Von den 35 geschädigten Patienten (Klasse 1+2) wurden 25 Patienten (71,4 %) wegen Pneumonie mit der Kombination behandelt. Dieser Anteil ist mit 35,2 % bei den 304 nicht betroffenen Patienten (Klasse 0) nur halb so groß. Andererseits waren 21 der 35 geschädigten Patienten älter als 60 Jahre. Den Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Nierenschädigung haben wir bereits aufgezeigt (Tabelle 13).

Es stellt sich die Frage, ob das Behandlungsleiden Pneumonie zur Nierenschädigung beigetragen hat. Für die Praxis wäre es wichtig zu wissen, ob das Risiko einer nephrotoxischen Nebenwirkung bei älteren Patienten mit Pneumonie besonders groß ist.
Die Pneumonie-Behandlungsfälle in den verschiedenen Klassen teilen sich folgendermaßen zwischen älteren und jüngeren Patienten auf (Tabelle 17):

Tab. 17: Pneumonie-Fälle nach älteren und jüngeren Patienten aufgeteilt

	Pat. älter als 60 J.		Pat. jünger als 60 J.		gesamt
Klasse	Pn.	Ø Pn.	Pn.	Ø Pn.	
0 (nicht betroffen)	56	61	51	136	304
1+2 (Geschädigte)	16	5	9	5	35
Alle übrigen Klassen	27	25	10	17	79
Gesamt	99	91	70	158	418

Wir haben die eingerahmten Vierfeldertafeln, getrennt nach jüngeren und älteren Patienten, mit dem χ^2-Test geprüft, um den Einfluß des Alters auf die Pneumoniehäufigkeit zu eliminieren.
Danach ist die Nierenschädigung infolge der Kombination beim Behandlungsleiden Pneumonie in allen Altersklassen signifikant häufiger ($p < 0,01$). Das gilt gleichermaßen bei getrennter Analyse für die Patienten, die 60 Jahre und älter sind ($p < 0,05$), wie für die jüngeren ($p < 0,01$).

Die wegen Pneumonie behandelten Patienten der Klassen 1 und 2 litten an schweren Grundkrankheiten (Tabellen 4 und 5; S. 22 ff.); häufiger als einmal waren jedoch nur die Diagnosen chronische Myelose (2), chronische Lymphadenose (2), Herzinsuffizienz (2), akute Pankreatitis (2), Kollagenosen (2) und zirkulatorische Störungen des Gehirns (3).
Ein Vergleich mit Tabelle 1 S. 15 (Behandlungsleiden: Zeile "Pneumonie") zeigt, daß diese Grundleiden bei allen Pneumoniepatienten des Gesamtkollektivs in größerer Zahl vorkamen. Das Zusammentreffen dieser Grundleiden mit der Pneumonie bietet daher keine Erklärung für die gehäuften Nierenschädigungen bei den Pneumoniepatienten. Die extrem hohe Mortalität von 72 % der geschädigten Pneumoniepatienten verweist jedoch auf einen besonders schweren Krankheitsverlauf.
Bei 73 Pneumonie-Fällen lag ein bakteriologischer Befund vor. Entsprechend der Indikation für die Kombinationsbehandlung waren davon in 42 Fällen Klebsiellen nachgewiesen worden (17mal zusammen mit E.coli, Proteus, Pseudomonas; vgl. Tabelle 2; S. 19). Bei den 25 Pneumoniefällen in Klasse 1+2 wurden 6mal Klebsiellen, 5mal andere Erreger gefunden. Die Aussagekraft der Keimbefunde ist jedoch eingeschränkt, da im Sputum nachgewiesene Klebsiellen bekanntlich nur in einem Teil der Fälle einer Klebsiellen-Pneumonie entsprechen. Auch mit dem schweren und prognostisch ernsten Krankheitsbild der Klebsiellen-Pneumonie ist es daher nicht zu erklären, warum Pneumonie-Patienten mit einem höheren Nephrotoxizitätsrisiko

belastet sind.
Bei Lungenentzündung ist wegen der Rezidivgefahr häufig eine längerdauernde antibiotische Behandlung notwendig. Die 25 geschädigten Pneumoniepatienten wiesen jedoch in der durchschnittlichen Behandlungsdauer, bei den Gesamtdosen wie auch bei den Tagesdosen von Cephalothin und Gentamycin keine Besonderheiten auf.

4.5 Tagesdosis von Cephalothin und Gentamycin

Bei der Betrachtung der mittleren maximalen Tagesdosen von Cephalothin und Gentamycin (Tabelle 18) unterscheiden sich die verschiedenen Klassen statistisch nicht signifikant.

Tab. 18 : Mittelwerte der maximalen Tagesdosen

Klasse	n	Cephalothin $\bar{x} \pm 1s$ in g	Gentamycin $\bar{x} \pm 1s$ in mg
0	303	6,98 ± 2,12	148,0 ± 43,5
1	22	7,27 ± 2,07	161,8 ± 53,1
2	13	7,08 ± 1,75	150,8 ± 33,3

Bei 28 der 35 Patienten aus Klasse 1+2 stand eine Gewichtsangabe zur Verfügung. Der Mittelwert der gewichtsbezogenen Gentamycin-Tagesdosis war $\bar{x}$ = 2,39 ± 0,74 mg/kg KG in Klasse 1+2. Ein entsprechender Wert für Klasse 0 fehlt, da das Körpergewicht der Patienten nicht im Erhebungsbogen erfaßt wurde.

Die Häufigkeitsverteilung der jeweils miteinander kombinierten Tagesdosierungen von Cephalothin und Gentamycin (jeweils die höchste Tagesdosis einer Behandlungsperiode) wurde in Tabelle 19 für Klasse 0 und in Tabelle 20 für Klasse 1+2 aufgetragen.

Tab. 19 : Kombinierte Tagesdosierungen in Klasse 0

Cephalothin g	Gentamycin mg								
	40	60	80	120	160	200	240	320	Summe
2				1					1
3			1	2	1				4
4	1	1	3	9	12		1		27
6	1		11	60	46	1	6		125
7			1			1			2
8			5	40	61	1	21	2	130
10							1		1
12				2	6		1		9
16					1	1	1		3
17							1		1
Summe	2	1	21	114	127	4	32	2	303

Tab. 20 : Kombinierte Tagesdosierungen in Klasse 1+2

Cephalothin g	Gentamycin mg					
	80	120	160	200	240	Summe
3			1			1
4			1			1
6	1	7	5		2	15
7		1				1
8		5	4		5	14
12		1	2			3
Summe	1	14	13		7	35

Die Dosiskombinationen in Klasse 1+2 liegen im gleichen Bereich wie in Klasse 0. Die meisten Patienten erhielten 6 oder 8 g Cephalothin zusammen mit 120 oder 160 mg Gentamycin. Die empfohlenen Höchstdosen von 12 g Cephalothin bzw. 240 mg Gentamycin sind in den Klassen 1 und 2 in keinem Fall überschritten und in keinem Fall miteinander kombiniert worden. Die Höchstdosis von 240 mg Gentamycin war in den Klassen 1 und 2 jeweils mit 8 g Cephalothin kombiniert worden (5 Fälle), die Höchstdosis von 12 g Cephalothin jeweils mit 160 mg Gentamycin (2 Fälle). Die Nierenschädigung durch die Kombinationsbehandlung ist bei unseren Patienten also sicher nicht durch zu hohe Tagesdosen verursacht worden.

4.6 Gentamycin-Darreichungsart

Die intravenöse Gabe von Gentamycin mit initial höherem Serumspiegel hat das Auftreten von Nierenschädigungen im Vergleich zur intramuskulären Gabe nicht beeinflußt. In Klasse 0 wurde Gentamycin bei 56,9 % der Patienten intravenös gespritzt, in Klasse 1+2 bei 65,7 % der Patienten. Dieser Unterschied ist nicht signifikant.

4.7 Gesamtdosis von Cephalothin und Gentamycin

Wir haben geprüft, ob die Nierenschädigung bei hohen Gesamtdosen von Gentamycin oder Cephalothin eintritt. Die Mittelwerte der Cephalothin-Gesamtdosis und der Gentamycin-Gesamtdosis (Tabelle 21) während der Kombinationsbehandlung unterscheiden sich in den verschiedenen Klassen nicht signifikant.

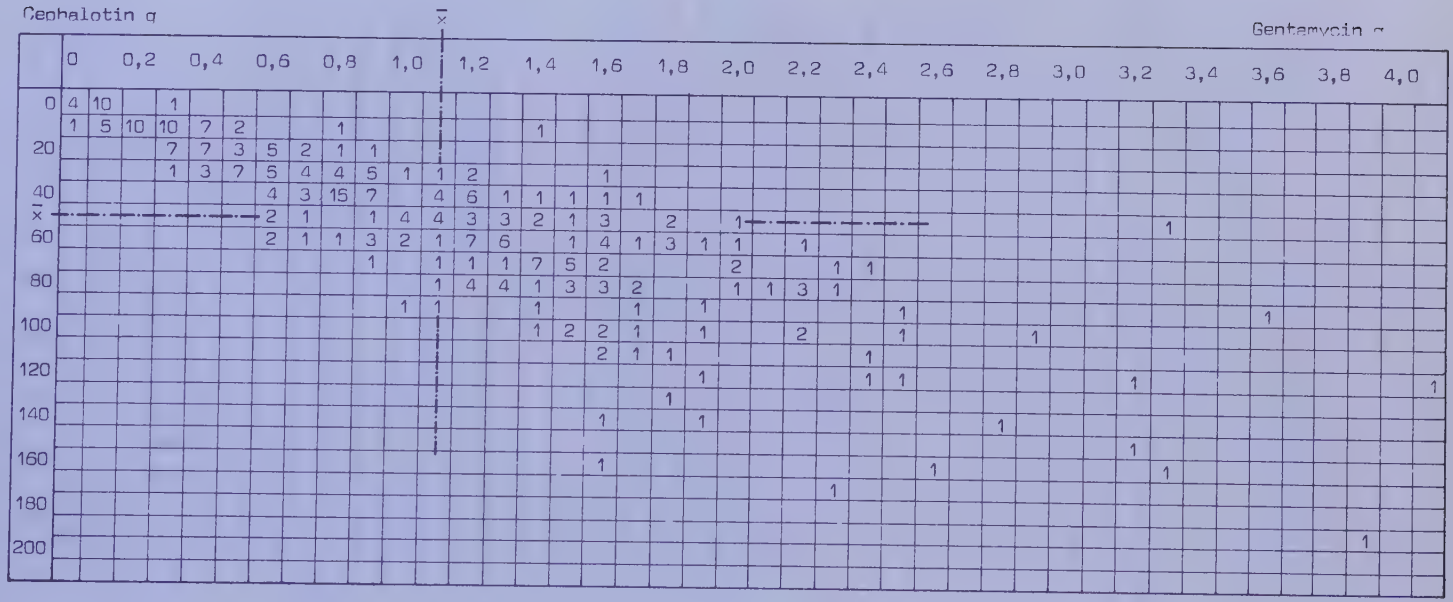
Tab. 21 : Mittelwerte der Gesamtdosen während der Kombinationsbehandlung

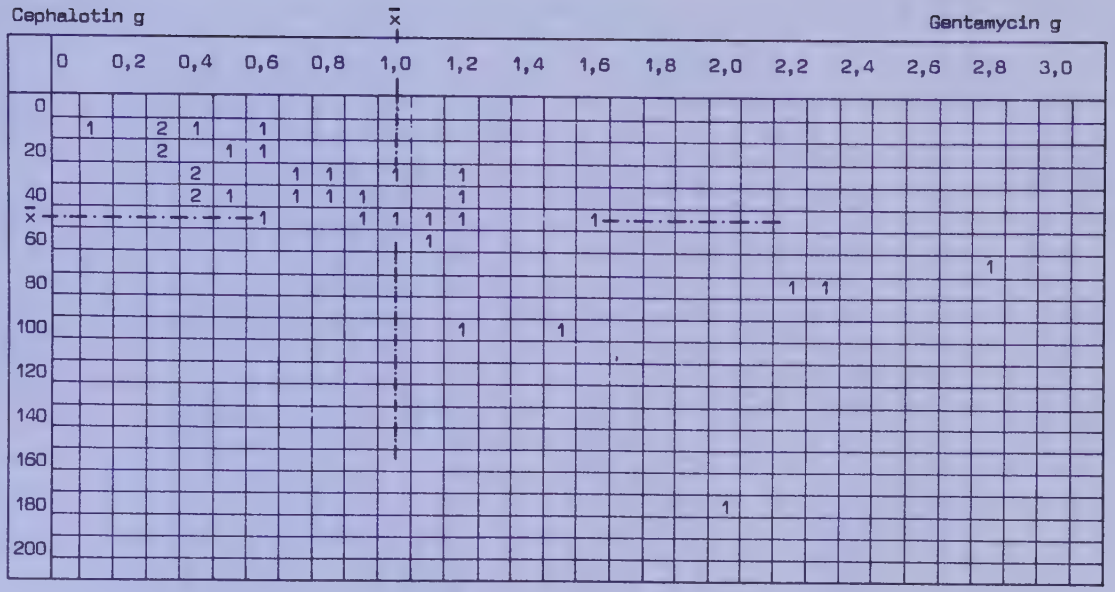
		Cephalothin	Gentamycin
Klasse	n	$\bar{x} \pm 1s$ in g	$\bar{x} \pm 1s$ in mg
0	303	53,98 ± 35,08	1140 ± 744
1	22	48,45 ± 25,85	935 ± 615
2	13	50,62 ± 43,60	997 ± 667

Die Verteilung der jeweils kombinierten Gesamtdosen von Cephalothin und Gentamycin wurde in Tabelle 22 für Klasse 0 und in Tabelle 23 für Klasse 1+2 tabelliert. Infolge längerer Behandlungsdauer werden die Streubreiten bei höheren Gesamtdosen größer. Wie bei den Tagesdosen zeigt sich auch hier, daß die kombinierten Gesamtdosen bei den geschädigten Patienten (Klasse 1+2) nicht aus dem Rahmen fallen. Die Nierenschädigung durch die Kombinationsbehandlung ist also nicht durch überhöhte Gesamtdosen verursacht worden.

In vielen Fällen wurden Cephalothin und Gentamycin unterschiedlich lange gegeben. Aus diesem Grund sind die absoluten Gesamtdosen (Tabellen 24 und 25) höher als die jeweiligen Gesamtdosen w ä h r e n d der Kombinationsbehandlung. Auch hier unterscheiden sich die Mittelwerte der Gesamtdosen in den verschiedenen Klassen nicht signikant.

Tab. 22 : Verteilung der jeweils kombinierten Gesamtdosen in Klasse 0





Tab. 23 : Verteilung der jeweils kombinierten Gesamtdosen in Klasse 1 + 2

Tab. 24 : Mittelwerte der absoluten Cephalothin-Gesamtdosis

Klasse	n	$\bar{x}$ ± 1s in g	$\bar{x}$-Unterschied zur Gesamtdosis während der Kombinationsbehandl.
0	303	60,61 ± 38,52	+ 12 %
1	22	57,36 ± 33,62	+ 18 %
2	13	54,15 ± 42,91	+ 7 %

Tab. 25 : Mittelwerte der absoluten Gentamycin-Gesamtdosis

Klasse	n	$\bar{x}$ ± 1s in mg	$\bar{x}$-Unterschied zur Gesamtdosis während der Kombinationsbehandl.
0	302	1396 ± 1060	+ 22 %
1	22	1136 ± 647	+ 21 %
2	13	1037 ± 687	+ 4 %

4.8 Dosisabhängigkeit des Kreatininanstieges

Bei den Fällen der Klasse 1 haben wir den Betrag des Kreatininanstieges (Differenz: höchster Kreatininwert minus Kreatininwert vor Antibiotikagabe) mit den Tagesdosen und Gesamtdosen von Cephalothin und Gentamycin korreliert. Bei keinem Korrelationskoeffizienten war die Abweichung von Null jedoch signifikant. Der Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration war bei den geschädigten Patienten also weder von der maximalen Tagesdosis noch von der Gesamtdosis der Antibiotika abhängig.

4.9 Dauer der Kombinationsbehandlung

Die Kombinationsbehandlung dauerte in Klasse 0 durchschnittlich 8,5 Tage, in den Klassen 1 und 2 durchschnittlich 7,3 Tage (Tabelle 26). Ein signifikanter Unterschied besteht nicht.

Tab. 26 : Mittelwert der Dauer der Kombinationsbehandlung

Klasse	n	$\bar{x} \pm$ 1s Tage
0	303	8,48 ± 4,83
1	22	7,32 ± 3,50
2	13	7,31 ± 4,44

Die Histogramme der Abbildung 6 verdeutlichen, daß bei den geschädigten Patienten kürzere Behandlungszeiträume überwiegen. Die Nierenschädigung durch die Kombination kann also nicht auf eine längere Behandlungsdauer zurückgeführt werden.

4.10 Gleichzeitige Behandlung mit Diuretica

Während der Therapie mit Cephalothin und Gentamycin erhielten 15,1 % der nicht betroffenen Patienten (Klasse 0) gleichzeitig Furosemid, davon 4,9 % zusammen mit Spironolacton. Bei den geschädigten Patienten (Klasse 1) wurden 40,9 % gleichzeitig mit Furosemid behandelt, davon 9,1 % zusammen mit Spironolacton. Die Nephrotoxizität der Antibiotikakombination ist hier also möglicherweise durch das Furosemid gesteigert worden. Die meisten Patienten in allen Klassen erhielten Furosemid über einen Zeitraum von 1 - 3 Tagen.

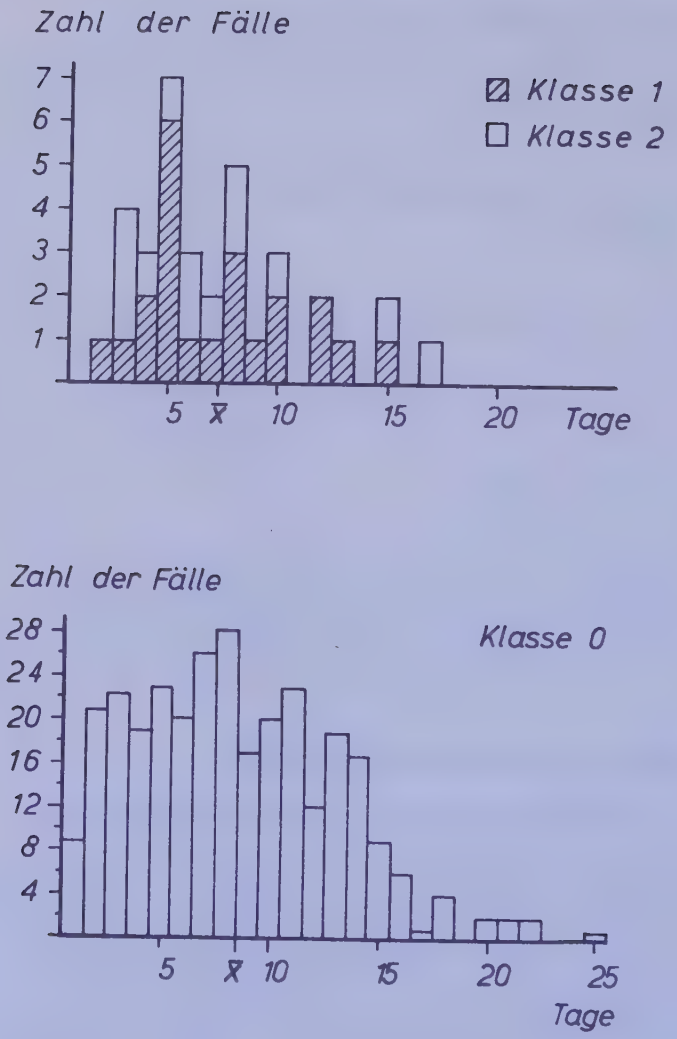


Abb. 6 : Dauer der Kombinationsbehandlung bei den geschädigten Patienten (Klasse 1+2) und bei den nicht betroffenen Patienten

4.11 Gleichzeitige Behandlung mit nephrotoxischen Medikamenten

Von den sicher und wahrscheinlich geschädigten Patienten (Klasse 1+2) wurden 20 % gleichzeitig zytostatisch behandelt. Sonst wurden keine weiteren Medikamente gegeben, von denen nephrotoxische Nebenwirkungen bekannt sind. In Klasse 0 wurden 16,8 % der Patienten zytostatisch behandelt (Unterschied nicht signifikant).

4.12 Nierenschädigung und Allergie

In keinem der 22 Fälle mit sicherem Zusammenhang zwischen Kombinationstherapie und Nierenschädigung (Klasse 1) konnte dieses Ereignis als allergische Reaktion gedeutet werden. Bei keinem dieser Patienten wurden allergische Phänomene beobachtet. Im Gesamtkollektiv der 418 Patienten wurde in 17 Fällen eine Allergie auf Cephalothin, in einem Fall auf Gentamycin und in zwei weiteren Fällen eine Allergie gegen beide Antibiotika gesehen.
Von 4 Patienten der Klasse 1 war eine allergische Diathese aus der Vorgeschichte bekannt, davon in einem Fall (Lfd.Nr. 353) auf Tetracycline, in einem anderen Fall (Lfd.Nr. 55) gegen Ampicillin und Tetracycline.

4.13 Endotoxinschock durch gramnegative Keime

Als Hauptindikation für die kombinierte Anwendung von Cephalothin und Gentamycin waren schwere Allgemeininfektionen bei unseren Patienten sehr häufig. Da septische Infektionen vor allem bei gramnegativen Keimen zum Endotoxinschock führen können, haben wir die Häufigkeit gramnegativer Keimbefunde in den Klassen verglichen. In 207 von 418 Fällen lagen bakteriologische Befunde vor. Davon war das Untersuchungsmaterial 33mal steril. Zwölf Proben hatten

"seltene Keime". Tabelle 27 gibt Auskunft über die Häufigkeit gramnegativer Erreger bei den restlichen 162 Fällen.

Tab. 27 : Häufigkeit gramnegativer Erreger im Gesamtkollektiv und Klasse 1+2

Keimbefunde	Häufigkeit im Gesamtkollektiv (n = 162)	davon in Klasse 1+2 (n = 13)
gramnegative:	125	9
davon: E.coli	44	3
Aerobacter-Klebsiella-Gruppe	56	5
Proteus-Gruppe	15	-
Pseudomonas	10	1
grampositive:	37	4
davon: Staph.aureus	22	1
Staph.epidermidis	8	2
Strepto- und Pneumokokken	7	1

Bei den 13 Fällen von Klasse 1+2, in denen ein bakteriologisches Untersuchungsergebnis vorlag, entspricht der Anteil gramnegativer Keimbefunde ungefähr dem Anteil im Gesamtkollektiv. Klebsiella und E.coli waren weitaus am häufigsten.

Bei dem Fall Lfd.Nr. 331 in Klasse 1 mit akutem Nierenversagen handelte es sich um eine Tuberkulosepsis LANDOUZY, nicht um eine Sepsis mit gramnegativen Erregern.

IV. DISKUSSION

1. EINLEITUNG

Arzneimittelnebenwirkungen erfahren in letzter Zeit zunehmende Beachtung.
In einer prospektiven Untersuchung fanden sich bei 20,6 % von 1756 Patienten, die in einer allgemein-internistischen Klinik aufgenommen und behandelt wurden, unerwünschte Wirkungen der Pharmakotherapie (16). Dabei erwiesen sich 80 % der Nebenwirkungen bei Berücksichtigung pharmakologischer Eigenschaften und individueller Risikofaktoren als vorhersehbar. Die gegenwärtigen Bemühungen um bessere Kenntnisse über Nebenwirkungen haben deshalb das Ziel, das Nebenwirkungsrisiko in der Therapie aufgrund exakter Informationen kalkulierbar zu machen. Unter sorgfältiger Kontrolle können bekannte Nebenwirkungen fast immer so früh erfaßt werden, daß durch Absetzen des Medikaments oder eine Dosisreduktion ernste oder gar bleibende Schäden vermieden werden.
In diesem Zusammenhang haben wir uns die Frage vorgelegt, ob die Mitteilungen (10, 32, 55, 81, 100) über Nierenschädigungen unter der kombinierten Gabe von Cephalothin und Gentamycin dazu zwingen, diese in ihrer Wirksamkeit kaum zu entbehrende Kombination künftig nicht mehr einzusetzen. Verlauf der therapiebedingten Nierenschädigung, Dosisabhängigkeit und zahlreiche andere Faktoren wurden analysiert, um das Nebenwirkungsrisiko dieser Kombination abzuschätzen.

2. METHODENKRITIK

Als retrospektive klinische Studie ist die vorliegende Arbeit mit allen Problemen einer nachträglichen Datensammlung behaftet. Von den zahlreichen Faktoren, die bei der Entstehung eines akuten Nierenversagens zusammenwirken (13), können wir retrospektiv eine spezielle Ätiologie nur durch Ausschluß aller anderen Ursachen feststellen. Wichtige zusätzliche Informationen waren allerdings aus dem zeitlichen Ablauf und gegebenenfalls aus einem Rückgang der Retentionswerte nach Absetzen der Medikamente zu gewinnen.

Die Beurteilung nephrotoxischer Nebenwirkungen von Antibiotika gibt im Einzelfall besondere Schwierigkeiten auf: Schwere Infektionen können selbst ein akutes Nierenversagen verursachen; eine Septikämie kann sich am Kreislauf als infektiös-toxische Hypotonie auswirken. Schließlich kann ein akutes nephrotoxisches Nierenversagen durch eine vorhergehende Dehydratation verstärkt werden (13). Diese Schwierigkeiten bestehen jedoch gleichermaßen in prospektiven wie in retrospektiven Studien.

Eine weitere Fehlermöglichkeit unserer Untersuchungen liegt in der Beeinflussung der Kreatininbestimmung durch Cephalosporine (20). Cephalothin führt in vitro und in vivo dosisabhängig zu fälschlich erhöhten Kreatininwerten. Nach 25minütiger Infusion von 4,0 g Cephalothin stieg der Kreatininwert entsprechend dem Konzentrationsverlauf von Cephalothin im Serum von 0,94 mg% auf 1,36 mg% an. CZERWEK und TIMMLER (20) empfehlen deshalb, Kreatininbestimmungen während der Therapie mit Cephalothin kritisch zu werten. In der klinischen Praxis ist der Cephalothin-Serumspiegel für eine maßgebliche Beeinflussung der Kreatininbestimmung sicher nicht hoch genug, da das Blut in der Regel vor der intravenösen Gabe von Cephalothin abgenommen wird.

Aufgrund unserer Methodik (keine Kontrollgruppen mit alleiniger Cephalothin- bzw. Gentamycinbehandlung) konnten wir bei den geschädigten Fällen nicht entscheiden, ob sich die Nephrotoxizität der Einzelsubstanzen lediglich addiert hat oder ob der Antibiotika-Kombination darüber hinaus eine eigene potenzierte Nephrotoxizität zukommt. Auch andere statistische Untersuchungen (31, 37) lösen dieses Problem nicht grundsätzlich, da die in Mono- oder Kombinationstherapie behandelten Gruppen nicht in Beziehung zu einer Kontrollgruppe ohne derartige Therapie gesetzt wurden. Mit ethischen Überlegungen wäre es jedoch unvereinbar, einer Probandengruppe mit schweren Infektionen zu Untersuchungszwecken das wirksamste Antibiotikum vorzuenthalten. In allen entsprechenden Untersuchungen war also unbekannt, wieviele Patienten aus einem vergleichbaren Krankengut ohne jegliche Therapie mit Cephalothin oder Gentamycin ein Nierenversagen entwickelt hätten.

Schließlich ist bei der Beurteilung der ermittelten Häufigkeiten, besonders im Hinblick auf die Altersverteilung und die Polymorbidität unserer Patienten, ein Hinweis auf unser selektiertes internistisches Krankengut angebracht.

3. LITERATURÜBERSICHT ZUR NEPHROTOXIZITÄT VON GENTAMYCIN

3.1 Zur Pharmakokinetik von Gentamycin

Für Gentamycin wird eine Tagesdosierung von 2 - 3,2 mg/kg KG empfohlen (95), bei Sepsis und schwer erreichbarer Infektlokalisation bis zu 5 mg/kg KG (109).
Je nach Hemmkonzentration der anvisierten Erreger sind Blutspiegel von 4 - 8 μg/ml erforderlich. Daraus ergeben sich notwendige Tagesdosen von 4 - 5 mg/kg KG (63).

Die maximalen Serumspiegel sind zwar im Mittel vieler Patienten von der Dosis abhängig (21), variieren jedoch individuell nach Gabe identischer körpergewichtsbezogener Gentamycindosen bei vergleichbaren Patienten erheblich (21; 50; 63); diese Unterschiede in den Serumkonzentrationen sind nicht mit einer herabgesetzten Kreatinin-Clearance korreliert (50).
Gentamycin wird durch glomeruläre Filtration ausgeschieden; eine geringe tubuläre Reabsorption ist wahrscheinlich (78).

Die Eliminationshalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion liegt im Durchschnitt der verschiedenen Untersuchungen bei ca. 2 Stunden. Die Abnahme der Serumkonzentration nach einmaliger i.m. oder i.v. Gabe folgt einem Zwei-Kompartiment-Modell, wobei die langsamere zweite Komponente der Eliminationskurve der renalen Ausscheidung entspricht (43).
Verfolgt man die Serumkonzentration nach Ende einer mehrtägigen Behandlung über längere Zeit, so ist zunächst ein rascher Abfall entsprechend der renalen Elimination zu sehen (91); in einer zweiten Phase nimmt die Konzentration sehr viel langsamer mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 112 h ab.
Bei normaler Nierenfunktion bleibt Gentamycin noch über 20 Tage nach der letzten Dosis im Urin meßbar (91). Dieses Ausscheidungsverhalten ist auch nach einer Einzelgabe festzustellen; zwar wird die Hauptmenge innerhalb von 24 h im

Urin ausgeschieden, daran schließt sich jedoch eine zeitlich protrahierte Elimination an (108). Gentamycin kumuliert also im Körper.
Wie zunächst tierexperimentell (107; 64; 112) gezeigt werden konnte, kumuliert Gentamycin in der Nierenrinde. Im Cortex von Hundenieren fanden sich Konzentrationen bis 200 µg/g mit nur geringer Abnahme bis zum 16. Tag nach der Applikation (107). Die Nierenrindenkonzentration übersteigt den Serumwert bei Hunden 20fach (112). In der Rattenniere betrug die Halbwertszeit von Gentamycin 109 h, dabei waren 85 % der Gentamycinaktivität im Cortex nachweisbar (64).

Sehr hohe Nierenrindenkonzentrationen wurden auch postmortal bei Patienten ermittelt, die während einer Gentamycintherapie ohne nephrotoxische Nebenwirkungen verstorben waren (24; 66). Nach durchschnittlich 4,4tägiger Behandlung lag die Gentamycin-Gesamtkonzentration in der Nierenrinde bis zu 89mal höher als der letzte prämortale Serumspiegel (24). Andere postmortale Gewebsanalysen erbrachten für die Nierenrinde wenigstens 100fach höhere Gentamycinspiegel als im Serum (91). Die Akkumulation in der Nierenrinde ist nach den vorliegenden Befunden (24; 66) unabhängig vom Grad der Nierenfunktion. Bei schwer pathologisch veränderten Nieren mit einer Kreatinin-Clearance unter 2 ml/min unterschieden sich die Nierenkonzentrationen nicht von den Serumspiegeln (112). Allerdings hatten diese Patienten vor der Nephrektomie nur eine Einzeldosis Gentamycin erhalten.
Eine dosisabhängige Gentamycin-Akkumulation im S e r u m in Form langsam ansteigender "Peak and valley levels" wurde trotz normaler Nierenfunktion bei allen Patienten mit einer Tagesdosis von 4,5 mg/kg, jedoch bei keinem Patienten mit weniger als 4 mg/kg festgestellt (21). Der "peak level" stieg um durchschnittlich 0,1 µg/ml pro Tag. NOONE et al. (80) hatten unter einer Tagesdosierung von 5 mg/kg bei normaler Nierenfunktion kontinuierlich ansteigende Serumspiegel gemessen.

3.2 Klinische Beobachtungen zur Nephrotoxizität von Gentamycin

Nephrotoxische Nebenwirkungen von Gentamycin in Form eines reversiblen Harnstoff- oder Kreatininanstieges und einer Proteinurie, jedoch ohne Oligurie, wurden von zahlreichen Autoren in einem kleinen Prozentsatz der Behandlungsfälle gesehen (Tabelle 28).

Tab. 28 : (siehe Text)

Autor und Jahr der Publikation			Anstieg Ret.werte	Protein-urie	Weitere Urin-befunde
Bulger et al.	(14)	1963	+	+	
Grun	(39)	1972	+	+	
Jao, Jackson	(46)	1964	+		
Klein et al.	(54)	1964	+		
McHenry et al.	(70)	1971	+		
Noone et al.	(80)	1974	+		
Naumann et al.	(76)	1968	+	+	Erys, Zylinder
Tümmers et al.	(104)	1971	+		Erys, Zylinder
Riff	(88)	1969	+		Tubulusepith., Zylinder

Hinweise auf eine therapiebedingte Zylindrurie und Proteinurie ergeben sich auch aus der Mehrzahl der späteren Arbeiten; gelegentlich wurden auch eine Leukozyturie, Mikrohämaturie oder vermehrt Tubulusepithelien im Sediment beobachtet. Eine reversible Oligurie wurde in der ersten Zeit der Gentamycin-Anwendung nur einmal mitgeteilt (12).
Aus der Zusammenstellung einiger gut dokumentierter Literaturfälle (Tabelle 29) wird ersichtlich, in welcher Weise sich die Nierenschädigung manifestieren kann.

Tab. 29: Zusammenstellung publizierter Fälle mit Nierenschädigung durch Gentamycin

Autor, Jahr der Publikat.	Alter d.Pat. in J.	Tages-dosis	Diagnosen	Nephr. Vorg.	Zahl der Fälle, Manifestation der Nierenschädigung, Verlauf
WILFERT et al. 1971 (113)	>60 (4) <60 (1)	240 mg (3-6 mg/kg)	Pneumonie (3) Wundinfektion Fieber b.Leukäm.	ø (4) + (1)	5 Patienten entwickelten nach mindestens 5täg. Behandlung eine Niereninsuffizienz ohne Oligurie. Nach Absetzen Normalisierung. 1 Pat. erhielt gleichzeitig Cephalothin.
SCHULTZE et al. 1971 (93)	>60 (1) <60 (3)	3-3,5 mg/kg	Peritonitis Pneumonie Akute myel.Leuk. Ileitis region.	ø	4 Patienten entwickelten ein typisches akutes Nierenversagen mit Oligurie, meist in der ersten Behandlungswoche. Alle Patienten erhielten gleichzeitig Cephalothin.
MILMAN 1974 (71)	>60 (3) <60 (3)	240 mg (3-6 mg/kg)	Sepsis (2) Pneumonie Peritonitis Wundinfektion (2)	ø	Bei 6 Patienten trat 8-14 Tage nach Beh.beginn ein Nierenversagen auf, bei 2 Pat. mit Oligurie. Normalisierung 37-150 Tage nach Absetzen; 2 Pat. wurden dialysiert. Nierenbiopsie (1 Fall): Schwerer Tubulusschaden.
KAHN und STEIN 1972 (48)	>60	150 mg	Weichteilinf.	ø	1 Patient entwickelte nach 17täg. Behandlung ein non-oligurisches Nierenversagen, das noch nach Absetzen von Gentamycin progredient war.
GARY et al. 1976 (36)	>60 (3) <60 (2)	1-3,6 mg/kg	Klebs.-Sepsis (2) Bronchiektasen, Osteomyel., perf. Sigmadivertikel	+ (4) ø (1)	Bei 5 Pat. trat nach 8-17täg. Beh. ein nonoligur. Nierenvers. auf. Normalisierung innerhalb 27-55 Tagen.

In den meisten berichteten Fällen war die Nierenschädigung reversibel. Nicht immer darf jedoch eine prompte Besserung nach Absetzen der Behandlung erwartet werden (36); auch dann kann das Nierenversagen noch progredient sein (48).

Bemerkenswerterweise hatten alle 4 Fälle von SCHULTZE et al. (93) sowie ein Patient aus der Untersuchung von WILFERT et al. (113) gleichzeitig Cephalothin in unbekannter Dosierung erhalten. Auch 4 der 7 Fälle von HEWITT (43) standen gleichzeitig unter einer Therapie mit Cephalothin oder Cephaloridin.

WILFERT et al. fanden bei Durchsicht der Krankengeschichten von 100 gentamycinbehandelten Patienten in 5 % eine therapiebedingte reversible Niereninsuffizienz (113), andere (52) gaben diese Häufigkeit mit 4 % an.
Weitere Daten stammen aus einem umfangreichen Material von 3370 klinischen Fallberichten, die bei der kontrollierten klinischen Erprobung für die Food and Drug Administration (FDA) gesammelt wurden (29, 43). Bei den ersten 172 so ausgewerteten Fällen (29) aus den Jahren 1965/66 war ein BUN-Anstieg in 2 % (4 Patienten) wahrscheinlich auf die Gentamycinbehandlung zurückzuführen. Bei weiteren 9 % (16 Patienten) wurde ein Zusammenhang als "möglich" angesehen. Bei allen Fällen, die das Grundleiden überlebten und ausreichend weiterbeobachtet werden konnten, war der BUN-Anstieg reversibel.
Bei weiteren 1450 Fällen der Jahre 1967-1969 zeigten 4,8 % (70 Patienten) einen Kreatininanstieg von mindestens 0,3 mg% unter der Behandlung (45). Nach Ausschluß aller möglichen anderen Ursachen wird Gentamycin bei 7 dieser 70 Fälle für die Nierenschädigung verantwortlich gemacht.
In den darauffolgenden Jahren 1970-1973 nahm die Häufigkeit nephrotoxischer Nebenwirkungen auf 2,9 % von 1635 klinischen Verlaufsberichten ab, was einer besseren Überwachung der Nierenfunktion zugeschrieben wird (43).
Während man mit einem reversiblen Kreatininanstieg in ca.

5 % aller Behandlungsfälle rechnet, ist eine Häufigkeit für die seltenere Verlaufsform als akutes Nierenversagen nicht bekannt. Publizierte Einzelfälle waren häufig als typisches akutes Nierenversagen mit Oligurie aufgefallen. Dagegen fanden Autoren wie WILFERT et al. (113, vgl. Tabelle 29, S. 59), die systematisch ein größeres Kollektiv gentamycinbehandelter Patienten untersuchten, häufiger einen reversiblen Kreatininanstieg ohne Oligurie. Es ist auch denkbar, daß nonoligurische Verläufe ohne regelmäßige Bestimmung der Retentionswerte leichter übersehen werden.

Bei dem akuten Nierenversagen ist ein Zusammenhang mit der Dosis noch völlig unklar; auch für die Verlaufsform als reversibler Kreatininanstieg geben Gesamtdosis, Therapiedauer und die maximalen Serumspiegel ("peak levels") keine Erklärung (29, 21). Dagegen scheint eine gewisse Mindesthöhe der unmittelbar vor erneuter Injektion gemessenen "valley levels" für die Nierenschädigung eine Rolle zu spielen: Sieben von 21 Patienten mit Serumspiegel-Minima ("valley levels") von 2 µg/ml oder darüber entwickelten in der ersten Behandlungswoche einen therapiebedingten Kreatininanstieg, der sich nach Absetzen von Gentamycin spontan normalisierte (21).
Diese 21 Patienten hatten nach einer Initialdosis von 2 mg/kg achtstündlich 1,5 mg/kg Gentamycin erhalten und unter dieser Tagesdosis von 4,5 mg/kg ausnahmslos langsam ansteigende "peak and valley levels" gezeigt. Eine derartige Akkumulation oder eine Verschlechterung der Nierenfunktion war demgegenüber bei keinem Patienten mit einer Tagesdosis u n t e r 4 mg/kg nachweisbar (21).

Bei einer Tagesdosis von 3 mg/kg, die 15 gesunden Probanden 3 Tage lang verabreicht wurde, fanden MONDORF et al. (73) einen kumulativen Anstieg der Alanin-Aminopeptidase (AAP)-Aktivität im Urin; dieses Enzym aus der Bürstensaum-Membran des proximalen Tubulus wird als charakteristischer Parameter

einer tubulären Schädigung angesehen. Die Enzymelimination erreichte einen Tag nach der dreitägigen Gabe ihren höchsten Wert und kehrte 4 - 5 Tage nach Absetzen wieder in den Normalbereich zurück. Die Kreatinin-Clearance blieb unverändert.
Eine Dosisabhängigkeit der nephrotoxisch bedingten Enzymurie wurde tierexperimentell gesichert (83).

In den proximalen Tubulusepithelien menschlicher Nieren konnten LUFT et al. (66) nach einer Gentamycin-Behandlung ohne nephrotoxische Nebenwirkungen pathologische lysosomale Veränderungen zeigen, die zuerst von KOSEK et al. (57) an Ratten schon nach der geringen Tagesdosis von 1 mg/kg entdeckt worden waren. Bei den beschriebenen Cytosegrosomen mit Myelinfiguren ("myeloid bodies") handelt es sich vermutlich um sekundäre Lysosomen mit sequestrierten Membranen von Zellorganellen. Solche Cytosegrosomen werden nach verschiedenen Schädigungen beobachtet; Kontrollpräparate von 2 Patienten mit akutem Nierenversagen ohne Gentamycineinwirkung ließen jedoch derartige Veränderungen vermissen (66).
Beim Menschen sind diese charakteristischen ultrastrukturellen Läsionen nach Gentamycin derzeit keiner klinisch faßbaren Nierenschädigung zuzuordnen.
So stellte sich in einer elektronenmikroskopischen Nachuntersuchung von Nierenschnitten heraus, daß 15 von 19 Patienten, bei denen "myeloid bodies" aufgefallen waren, ohne Verschlechterung der Nierenfunktion mit Gentamycin behandelt worden waren (44).
Bevor eine kausale Beziehung zwischen der Gentamycin-Akkumulation und der Cytosegrosomenbildung in proximalen Tubulusepithelien hergestellt werden kann, müßte die intrazelluläre Lokalisation von Gentamycin geklärt werden.

3.3 Tierexperimentelle Untersuchungen zur Nephrotoxizität von Gentamycin

In tierexperimentellen Modellen wurde das Problem der Gentamycin-Nephrotoxizität zunächst mittels lichtmikroskopischer Histologie (8; 33), später auch elektronenmikroskopisch (57; 41; 83), durch Bestimmungen der Zellexkretion (90) und der Ausscheidung von Tubuluszellenzymen (83; 90) sowie durch pharmakologische Methoden (93, 34, 112) angegangen.

In ersten Toxizitätsprüfungen an Ratten stellten BLACK et al. (8) Tubulusnekrosen als Zeichen einer dosisabhängigen Nephrotoxizität fest, die ab einer Dosis von 40 mg/kg·d nachweisbar waren. Hunde erlitten nach 2wöchiger Behandlung mit dieser Dosis schwere Tubulusnekrosen. Bei jungen ausgewachsenen Ratten wurden unter 200 mg/kg·d Nierenschäden von Schwellungen der proximalen Tubulusepithelien mit Zelldesquamation bis hin zu ausgedehnten Tubulusnekrosen beobachtet (33). Da herdförmige Tubulusnekrosen bei alten Ratten sowie nach Teilresektion der Nieren schon unter 100 mg/kg·d auftraten, folgerten FLANDRE und DAMON (33), daß Gentamycin nur für vorgeschädigte Nieren toxisch sei.

Gentamycin verursacht schon in Dosen, die den beim Menschen angewandten vergleichbar sind, ultrastrukturelle lysosomale Veränderungen in proximalen Tubulusepithelien (57; 41; 83). Bei den inzwischen auch beim Menschen beschriebenen (57; 66) Cytosegrosomen mit spiralartigen Myelinfiguren ("myeloid bodies") handelt es sich vermutlich um sekundäre Lysosomen mit sequestrierten Membranen von Zellorganellen (57; 66), nach anderer Auffassung (41) um eine direkte Gentamycinwirkung auf die Lysosomen. Bei Ratten führte schon 1 mg/kg·d nach 2 Tagen zu diesen elektronenmikroskopisch sichtbaren Veränderungen (57); ab 10 mg/kg waren lichtmikroskopisch herdförmige Tubulusnekrosen erkennbar. Bei 20 mg/kg waren ausgedehnte Tubulusnekrosen von massiven

Anhäufungen der "myeloid bodies" begleitet (57), die von HARRISON et al. (41) auch im Urinsediment identifiziert wurden. Harnstoff-Clearance und BUN-Wert reagierten erst ab 20 mg/kg, während die Urin-Osmolarität schon bei 10 mg/kg herabgesetzt war.
Zeitlich parallel zum Auftreten der elektronenmikroskopisch abnormen Lysosomen werden im Urin lysosomale Enzyme ausgeschieden (83): Als frühestes Zeichen eines Nierenschadens stiegen lysosomale Hydrolasen bereits am 3. Tag einer Behandlung mit 30 mg/kg·d signifikant an.
In Übereinstimmung mit den Befunden am Menschen scheinen kurzfristig hohe Serumspiegel keine nephrotoxischen Effekte hervorzurufen (93, 34).
Möglicherweise beeinflußt jedoch das Dosierungsintervall die Nierenfunktion: Kaninchen mit auf 3 Gaben aufgeteilter Tagesdosis (2,5 mg/kg·8 h) zeigten gegenüber Tieren mit 24stündlich applizierter Tagesdosis (7,5 mg/kg·24 h) bereits am 7. Tag eine verschlechterte Nierenfunktion in Form einer verringerten Gentamycin-Clearance bzw. eines Kreatininanstieges am 21. Tag. Im Konzentrationsverlauf lagen die Serumspiegel-Minima meist unter der Nachweisgrenze; eine Beziehung zwischen erhöhten "valley levels" und nephrotoxischen Erscheinungen, wie sie von DAHLGREN et al. (21) beim Menschen postuliert wurde, konnte daher nicht bestätigt werden (34).

4. LITERATURÜBERSICHT ZUR NEPHROTOXIZITÄT VON CEPHALOTHIN

4.1 Zur Pharmakokinetik von Cephalothin (nach 95)

Bei schweren Infektionen wird für Cephalothin eine auf mehrere intravenöse Einzelgaben verteilte Tagesdosis von 6 - 8 g empfohlen. In letzter Zeit gelten 8 g/d als Höchstdosis (95, 3. A. 1975); andere vertreten nach wie vor die früher empfohlene (95, 2. A. 1973) Höchstdosis von 12 g/d (109).

Cephalothin wird zu 64 % in aktiver Form durch die Niere tubulär sezerniert; 20 - 30 % werden in der Leber metabolisiert und im Urin als Desazetylverbindungen ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit im Serum beträgt bei normaler Nierenfunktion ca. 40 min. Es werden hohe Harnkonzentrationen erreicht. Durch Probenecid, das die tubuläre Ausscheidung hemmt, kann der Cephalothin-Serumspiegel auf das 1,7fache erhöht werden (103).

4.2 Klinische Beobachtungen zur Nephrotoxizität von Cephalothin

Nierenschädigungen unter einer Cephalothinbehandlung sind selten. Außer einer Studie des Boston Collaborative Drug Surveillance Program, in der die Häufigkeit eines cephalothinbedingten BUN-Anstieges auf 2,0 % von 492 Patienten beziffert wurde (31), existieren nur kasuistische Publikationen über cephalothinbedingte Nierenschädigungen. Aus den in Tabelle 30 zusammengestellten Einzelbeobachtungen an 24 Patienten geht hervor, daß sich zwei Drittel dieser Fälle als Oligurie oder Anurie manifestierten. Dabei erholte sich die Nierenfunktion meistens spontan nach dem Absetzen von Cephalothin; sechs Patienten mußten dialysiert werden.

Tab. 30: Zusammenstellung der publizierten Fälle mit Nierenschädigung durch Cephalothin

Autor Jahr der Publikation	Alter d.Pat. in J.	Tages-dosis	Diagnosen	Nephr. Vorg.	Zahl der Fälle, Manifestation der Nierenschädigung, Verlauf
STEINBRUNN, HAEMMERLI 1966 (97)	<60	24 g	Endomyocarditis	+	1 Pat. wurde nach 7täg.Beh. oligurisch, nach weiteren 7 Tagen mit reduzierter Dosis anurisch. Reversibel nach 1 Dialyse.
RAHAL et al. 1968 (87)		8 g	Endocarditis	+	Bei 1 Pat. trat nach 23täg.Beh. ein Nierenversagen ohne Oligurie auf. Rascher Kreatininabfall nach Absetzen von Ceph.
PICKERING et al. 1970 (85)	<60	300 mg/kg	Osteomyelitis	+	Bei 1 Pat. sank die Kreatinin-Clearance nach 22täg. Beh. auf 25 ml/min. Spontan reversibel.Biopsie:schwerer Tubulusschaden
SIMPSON 1971 (96)	<60	24 g	Endocarditis	Ø	Bei 1 Pat.trat nach 23täg. Gabe z.T. mit Furosemid ein akutes Nierenversagen mit Oligurie auf.Nach Absetzen Normalisierung.
MÜLLER et al. 1973 (75)	>60(3) <60(3)	12-24 g	Pneumonie, Endocarditis, Sepsis	+(3) Ø(3)	6 Fälle von akutem Nierenversagen mit Anurie nach 4-17täg.Beh. Bei 4 Fällen pathol.gesichert;b.2 Pat. mit Dialyse reversibel

SCHULTE-LIPPERN et al. 1973 (92)	< 60	30–40 g	Chron. Pyelonephr. Pneumonie	+(1) Ø(1)	1 Pat. wurde nach 5täg. Beh. oligurisch, Reversibel nach Dialyse 1 Pat. wurde nach 10täg. Beh. anurisch. Path.: akutes Nierenvers.
BURTON et al. 1974 (17)	> 60(2) < 60(3)	4–16 g	Endocarditis Pneumonie Osteomyelitis	Ø	Bei 5 Pat. trat nach 3–10täg. Beh. ein akutes Nierenversagen auf, nur bei 1 Pat. mit Oligurie. Spontane Besserung nach Absetzen. Bei allen Pat. therapiebedingte Mikrohämaturie u. Leukozyturie
CARLING et al. 1975 (19)	> 60(2) < 60(1)	12–24 g	Endocarditis Pleuraempyem Weichteilinfekt.	+(1) Ø(2)	1 Pat. wurde nach 13täg. Beh. mit 24 g/d plus 2 g/d Probenecid oligurisch. Bei 2 Pat. trat nach 8–16täg. Beh. mit 12–16g/d ein non-oligurisches Nierenversagen auf, Reversibel nach Absetzen.
PASTERNAK et al. 1975 (82)	< 60	8 g	Weichteilinfekt.	+	1 Pat. entwickelte nach 28täg. Beh. ein akutes Nierenversagen mit Oligurie, Reversibel. Biopsie: proximale Tubulusschädigung.
GREUL et al. 1976 (38)	> 60	8 g	Pneumonie	+	Bei 1 Pat. trat nach 4täg. Gabe mit Furosemid ein akutes Nierenversagen mit Oligurie auf, 2 Tage danach zusätzlich eine Hämolyse. Pathol.: "Chromoproteinniere"
ENGLE et al. 1975 (28)	< 60	16 g	Pyonephrose re. b. Nephrolithiasis	+	1 Pat. entwickelte nach 8täg. Beh. ein akutes Nierenvers. mit Oligurie. Reversibel nach Dialyse.
BARRIENTOS et al. 1976 (3)	> 60	16 g	Pneumonie	Ø	Bei 1 Pat. trat nach 12täg. Gabe ein akutes Nierenversag. mit Oligurie auf. Path.: akutes Nierenversagen. Zunächst 3 Dialys.

STEINBRUNN und HAEMMERLI (97) beschrieben als erste eine Oligo-Anurie infolge hochdosierter Cephalothin-Gabe bei einem Patienten mit vorbestehender Azotämie. Auch in mehreren anderen Fällen dürfte die hohe Dosierung bis zu 24 g/d (96, 75, 92, 19), in einem Fall sogar bis zu 40 g/d (92) eine Rolle spielen.
Die Vorgeschichte ergab bei 11 der 24 Literaturfälle (Tabelle 30) einen praeexistenten Nierenschaden. Bei 3 Fällen mit vorgeschädigten Nieren trat erst unter der Therapie mit Cephalothin ein akutes Nierenversagen auf, während die Nierenfunktion vorher eine Besserungstendenz gezeigt hatte (75). Cephalothin dürfte also zumindest als Noxe beteiligt gewesen sein. Die genaue Bedeutung einer vorbestehenden Nierenerkrankung bleibt jedoch offen, da Cephalothin auch bei leichter Niereninsuffizienz in normaler Dosierung bis zu 8 g/d, bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion mit angepaßten Einzeldosen und Dosierungsintervallen als gut verträgliches Antibiotikum gilt (95). Verschiedentlich wird eine Cephalothin-Akkumulation im Serum bei eingeschränkter Nierenfunktion als Ursache der nephrotoxischen Nebenwirkungen diskutiert (87).
BENNER (4) untersuchte diese Frage an 18 Patienten, die wegen schwerer akuter Infektionen bis zu 15 Tage mit 8 g/d Cephalothin behandelt wurden. Während bei 5 Fällen mit normaler Nierenfunktion keine Akkumulation beobachtet wurde, zeigten 3 von 13 Patienten mit prärenaler Azotämie oder vorbestehenden Nierenkrankheiten eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die auf eine Cephalothin-Akkumulation zurückgeführt wurde. Kreatinin-Clearance und BUN-Werte kehrten nach erfolgreicher Therapie des Grundleidens ohne Dosisreduktion zu den Ausgangswerten zurück.

Die histologischen Befunde entsprechen in den meisten Fällen einer Schädigung des proximalen Tubulus bzw. einem akuten Nierenversagen. Die Nierenbiopsie eines oligurischen Verlaufs ließ 3 Wochen nach dem Nierenversager eine auffallende

cytoplasmatische Schwellung und Vakuolisierung proximaler Tubulusepithelien erkennen (82), wie sie ähnlich bei hochdosiert behandelten Versuchstieren auftreten (84, 34).

Enzymaktivitätsbestimmungen im Urin haben bei urologischen Patienten mit teils vorgeschädigten Nieren keine tubulotoxische Wirkung einer Cephalothinbehandlung ergeben (67).

Die Pathogenese der Nierenschädigung durch Cephalothin ist unbekannt. Neben einer vollbasenhaltigen Toxizität ist auch ein allergischer Mechanismus denkbar. Verschiedene immunologische Phänomene wie Eosinophilie (82, 17, 28), exfoliative Reaktionen (17, 32, 38, 28) oder Hämolyse (38) bei 7 der 24 hier zusammengestellten Literaturfälle (Tabelle 30) stützen diese Annahme. Bisher wurden durch immunfluoreszenzmikroskopische Untersuchungen keine Zeichen einer Antigen-Antikörper-Reaktion in der Niere gefunden (82, 3). In einem besonders gelagerten Fall führten Anticephalothin-Antikörper mit hämolytischer Aktivität über eine Hämolyse zum Nierenversagen (38).

Es ist bemerkenswert, daß 2 der 6 von MÜLLER et al. (75) beobachteten Fälle gleichzeitig Gentamycin in geringer Dosierung erhalten hatten. In einem anderen Fall (32) wurden vor dem Nierenversagen 4 Tage lang je 160 mg Gentamycin zusammen mit Cephalothin verabreicht, und bei einem weiteren Patienten (17) war unmittelbar vor der Cephalothinbehandlung ein reversibler Kreatininanstieg unter Gentamycin aufgefallen.

4.3 Tierexperimentelle Untersuchungen zur Nephrotoxizität von Cephalothin

Bei Kaninchen verursachte die 21tägige Gabe von 300 mg/kg·d Cephalothin nur minimale Schwellungen oder hydropische Veränderungen in proximalen Tubulusepithelien, jedoch keine funktionellen Veränderungen (84). Nach 28tägiger Behandlung mit Tagesdosen bis zu 1100 mg/kg·d Cephalothin zeigten

Ratten lichtmikroskopisch keine Nierenschäden; nach 5tägiger Gabe von 2200 mg/kg·d waren als einzige histologische Veränderung lediglich vergrößerte Lysosomen in den proximalen Tubulusepithelien zu beobachten (94). Auch nach experimenteller Ausschaltung von 60-70 % des Nierenparenchyms trat bei Kaninchen unter einer 15tägigen Behandlung mit 300 mg/kg·d Cephalothin keine weitere Verschlechterung der Kreatininwerte ein, nachdem sich die Nierenfunktion postoperativ stabilisiert hatte (106).

Bei Ratten traten jedoch ausgedehnte akute Tubulusnekrosen auf, wenn nach einer leichten experimentellen Nierenschädigung "subnephrotoxische" Dosen von Cephalothin mit Furosemid kombiniert wurden (59, 60). Die mit Glycerin induzierte Vorschädigung der Nieren führte mit oder ohne Furosemid ebensowenig zu pathologischen bzw. laborchemischen Veränderungen wie die einmalige Gabe von 1500 mg/kg Cephalothin allein. Nach vorhergehender Injektion von Glycerin und Furosemid riefen dagegen bereits 500 - 1500 mg/kg Cephalothin in Abhängigkeit von der Dosis ausgedehnte Tubulusnekrosen und einen BUN-Anstieg hervor. Da die hierbei gemessenen Cephalothin-Serumspiegel den therapeutisch angewandten nahekommen, ist nicht auszuschließen, daß Furosemid bei vorgeschädigten Nieren die an und für sich geringe Nephrotoxizität von Cephalothin steigert.

5. NEPHROTOXIZITÄT DER KOMBINATION VON CEPHALOTHIN UND GENTAMYCIN

5.1 Klinische Beobachtungen der Literatur

OPITZ et al. (81) warnten 1971 als erste vor einer potenzierten Nephrotoxizität der Kombination, nachdem sie bei 8 von 14 kombiniert behandelten Patienten eine akute Niereninsuffizienz beobachtet hatten. Entsprechend hohe Gentamycindosen allein waren von 24 vergleichbaren Patienten gut vertragen worden, und die Cephalothindosierung lag im üblichen Bereich. STILLE (100) und ARNDT (1) überprüften daraufhin die Krankengeschichten von 62 kombiniert behandelten Patienten und untersuchten die Nierenfunktion unter dieser Therapie prospektiv bei 12 weiteren Patienten. In 6 Fällen mit einem raschen Kreatininanstieg bzw. akutem Nierenversagen war eine Schädigung durch Cephalothin und Gentamycin nicht auszuschließen. Fünf dieser Patienten hatten vorgeschädigte Nieren. Beginnend mit den gut dokumentierten Fällen von KLEINKNECHT et al. (55) sowie FILLASTRE et al. (32) wurde die Nephrotoxizität der Kombinationsbehandlung im wesentlichen als Problem einer Überdosierung aufgefaßt, wobei teils Cephalothin, teils Gentamycin als das in besonderem Maß nephrotoxische Medikament bezeichnet wurden. Viele Beobachtungen stammen von Dialyseabteilungen, die in der Vorgeschichte von Patienten mit akutem Nierenversagen eine auffallende Häufung kombinierter Anwendungen von Cephalothin und Gentamycin vor Beginn der Azotämie registrierten (27).

In Tabelle 31 sind die bisher veröffentlichten Berichte über Fälle mit Nierenschädigung infolge der Kombinationstherapie zusammengestellt. Das Alter der Patienten (älter/jünger als 60 Jahre), ihre Diagnosen und Angaben über die nephrologische Vorgeschichte wurden in besonderen Spalten hervorgehoben. Weitere Fälle finden sich in Arbeiten über Nierenversagen durch Cephalothin (75, 92) bzw. Gentamycin (93), in denen jeweils das andere Antibioticum

Tab. 31: Zusammenstellung der publizierten Fälle mit Nierenschädigung durch die Kombinationstherapie mit Cephalothin und Gentamycin

Autor Jahr der Publikation	Alter d.Pat. in J.	Diagnosen	Nephr. Vorg.	Zahl der Fälle, Manifestation der Nierenschädigung, Dosierung, Verlauf
OPITZ et al. 1971 (81)	≥ 60	Pneumonie (4) Sepsis (2) Sonstige (2)	ø	5 von 14 kombiniert beh.Patienten entwickelten nach 4–10 Tagen ein typ. akutes Nierenversagen (alle Fälle autoptisch/bioptisch gesichert), weitere 3 Patienten einen raschen Kreatininanstieg ohne Oligurie.
STILLE et al. 1972 (100)	> 60 (5) < 60 (1)	Sept.Infekt. und Pneumonie b.myeloischer Insuff.	+(5) ø(1)	Von 74 Pat.mit 8 g/d Ceph. und 80 mg/d Gent. hatten 6 Pat.nach durchschnittlich 20täg. Beh. ein akutes Nierenversagen bzw. einen raschen Kreatininanstieg. Die Komb.beh. war als Ursache nicht auszuschließen.
BOBROW et al. 1972 (10)	< 60	Hohes Fieber bei malignem Lymphom	ø	1 Pat. wurde nach 7täg.Beh.mit 8 g/d Ceph.+ 4 mg/kg/d Gent.oligurisch und final anurisch. Path.-histologisch: akutes Nierenversagen.
KLEINKNECHT et al. 1973 (55)	> 60 (1) < 60 (2)	Akute Pneumonie Peritonitis Sepsis	ø	Bei 3 Pat. wurde nach 13–25täg. Beh. mit 4,4 – 6 mg/kg Gentamycin und 6–10–12 g/d Cephalothin ein akutes Nierenversagen (Biopsie b.2 Fällen) beobachtet. Unter Dialyse setzte Diurese nach 10–14 Tagen wieder ein.
FILLASTRE et al. 1973 (32)	> 60 (1) < 60 (2)	Sepsis;septische Fieberschübe bei akuter Enteritis und Colitis ulc.	ø	3 Pat. entwickelten nach 9–27täg. Beh. mit 10–12 g/d Cephalothin und 240–320 mg/d Gentamycin(4–6 mg/kg) ein akutes Nierenversagen. Biopsie bei allen Fällen: tubulo-interstitielle Nephropathie. Die Nierenfunkt. erholte sich vollständig.
BAILEY 1973 (2)	> 60	Sepsis	ø	Bei 1 Pat. trat nach 10täg. Beh. mit 2 mg/kg/d Gent. und 130 mg/kg/d Ceph. zusammen mit 1g Probenecid ein akutes Nierenversagen auf(später path.-hist. gesichert). Unter Dialyse Erholung der Nierenfunktion.
EIGLER 1974 (26)	> 60	Pneumonie	ø	Bei 1 Pat. trat nach 7täg. Beh. mit 120 mg/d Gent. und 12 g/d Ceph. ein Kreatininanstieg über 5mg% auf; reversibel nach Absetzen der Komb.
CABANILLAS et al. 1975 (18)	> 60	Bronchopneumonie Pneumonie	ø	2 Pat. entwickelten unter 8–10täg.Beh. mit 12 g/d Ceph. und 240 mg/d Gentamycin (3,5 bzw.4,5 mg/kg) ein akutes Nierenversagen, später autoptisch/bioptisch bestätigt. Erholung der Nierenfkt. unter Dialyse.

gleichzeitig verabreicht wurde. Wahrscheinlich muß auch bei Kindern mit nephrotoxischen Nebenwirkungen dieser Kombinationsbehandlung gerechnet werden (11).

5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse

5.2.1 Zur Häufigkeit

Wir fanden in insgesamt 35 (= 8,4 %) von 418 Behandlungsfällen klinische Zeichen einer Niereninsuffizienz als Nebenwirkung der Kombination von Cephalothin und Gentamycin. In 22 Fällen (= 5,3 %) ist der Zusammenhang mit der Kombinationsbehandlung als sicher (Klasse 1), in 13 Fällen (= 3,1 %) als wahrscheinlich anzusehen (Klasse 2). 304 der 418 Fälle (= 72,7 %) hatten eine unverändert gute Nierenfunktion unter der Behandlung (Klasse 0).

GAYA et al. (37) beobachteten in einer prospektiven, randomisierten Studie bei 14,3 % von 140 Kombinationsbehandlungen eine Nierenschädigung. Bei den Kontrollgruppen mit Gentamycin und Carbenicillin bzw. Cephalothin und Carbenicillin hatten nur 3,9 % von 131 bzw. 5,3 % von 113 Fällen nephrotoxische Nebenwirkungen. Von allen Patienten mit nephrotoxischen Erscheinungen wiesen die kombiniert behandelten außerdem den stärksten Kreatininanstieg mit einem mittleren höchsten Kreatininwert von 4,1 mg% auf. Die Autoren schlossen deshalb auf eine besondere Nephrotoxizität der Kombination. Bemerkenswerterweise liegt die Nephrotoxizitätsrate unter Cephalothin in dieser Untersuchung (37) mit 5,3 % höher als in der gentamycinbehandelten Kontrollgruppe (3,9 %).

Bei der Durchsicht von 1070 Krankenblättern des Boston Collaborative Drug Surveillance Program erhielten FANNING et al. (31) dagegen zwischen den gentamycinbehandelten und den kombiniert behandelten Patienten keinen signifikanten

Unterschied in der Häufigkeit von Nierenschäden. Die beobachteten Häufigkeiten eines BUN-Anstieges von durchschnittlich 60 mg% (Gentamycin 6,6 % von 334 Fällen, Cephalothin 2,0 % von 492 Fällen, Kombination 9,3 % von 247 Fällen) waren für die Mortalität korrigiert worden, da später verstorbene Patienten wesentlich häufiger als geheilte Patienten einen BUN-Anstieg aufwiesen. Diese Korrektur war besonders wichtig, weil die Mortalität bei der kombiniert behandelten Gruppe doppelt so hoch lag wie bei den Patienten mit jeweiliger Monotherapie.
Man kann also davon ausgehen, daß schwerkranke und deshalb später verstorbene Patienten häufiger von der Nierenschädigung betroffen wurden. Bei uns sind 71,4 % der 35 geschädigten Patienten am Grund- oder Behandlungsleiden verstorben, von den 304 nicht betroffenen dagegen nur 22,7 %. Auch unter Berücksichtigung einer verschiedenen Altersverteilung in den Klassen (Abbildung 4, S. 36) macht dieser Unterschied deutlich, daß die meisten der Geschädigten schwerkranke Patienten waren.
In gleiche Richtung weisen die Analysen von PLAGER (86), der bei 38 % (26 Patienten) von 69 präterminalen Carcinompatienten nach den in der amerikanischen Literatur üblichen Kriterien (hydropic degeneration; acute tubular necrosis) einen histologischen Tubulusschaden mit einem BUN-Anstieg unter der Kombinationstherapie fand. Da ein therapiebezogener histologischer Tubulusschaden vor allem bei Patienten mit systemischen Blutungen und bakteriellen Infektionen häufiger war, wird die Bedeutung dieser zusätzlichen Faktoren bei schwerkranken Patienten hervorgehoben.

5.2.2 Zum Verlauf bei den geschädigten Patienten

Nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 4 1/2 Tagen begannen die Kreatininwerte der geschädigten Patienten in den pathologischen Bereich über 1,2 mg% anzusteigen.

Bei den 22 Fällen der Klasse 1 war ein hoch signifikanter Kreatininanstieg auf 4,99 ± 3,19 mg% zu verzeichnen. Dabei manifestierte sich die Nierenschädigung 13mal als Oligurie oder Anurie (Tabelle 8, S. 29); bei den übrigen 9 der 22 Patienten war ein Kreatininanstieg auf durchschnittlich 3,0 mg% bei normaler Urinproduktion zu beobachten.

Von den 13 Patienten der Klasse 2 mit wahrscheinlicher Nierenschädigung durch die Behandlung wurden nur 4 oligurisch, die anderen Fälle verliefen mit einem Kreatininanstieg bis auf durchschnittlich 2,75 mg%.

Die bisher berichteten Fälle (2, 10, 18, 26, 32, 55, 81) kamen meist als "klassisches" akutes Nierenversagen (15 Fälle), weniger als einfacher Kreatininanstieg (4 Fälle) zur Beobachtung. Offensichtlich werden schwerverlaufende Arzneimittelnebenwirkungen weitaus eher mitgeteilt (56) als beispielsweise ein reversibler Kreatininanstieg, den man ätiologisch auch als Auswirkung eines schweren Grundleidens auffassen könnte. Möglich ist auch, daß non-oligurische Verläufe ohne engmaschige Kontrolle der Retentionswerte der Beobachtung entgehen.
Auf diese Weise möchten wir erklären, warum bei den kasuistischen Publikationen Verläufe mit akutem Nierenversagen im Vordergrund stehen, die aber bei systematischen Statistiken eine deutlich geringere Rolle spielen.
In 17 publizierten Fällen manifestierte sich das Nierenversagen nach durchschnittlich 11tägiger (4 - 27tägiger) Behandlung. Sofern die Retentionswerte vor dem Auftreten der Oligo-Anurie bestimmt wurden, wurde meist schon ein Anstieg bemerkt. Da der Kreatininwert in 80 % unserer geschädigten Fälle innerhalb der ersten 6 Behandlungstage anzusteigen begann, sollte in diesem Intervall die Nierenfunktion unbedingt kontrolliert werden.

Die nachfolgende Kasuistik I (Lfd.Nr. 376 in Tabelle 4, S. 25) kennzeichnet den typischen Fall einer Nierenschädigung durch Cephalothin und Gentamycin mit dem Verlauf und den charakteristischen morphologischen Zeichen eines akuten Nierenversagens.

Kasuistik I : Patientin H.M., 41 Jahre (Abb. 7 und 8)

Seit Mai 1973 gesicherte Diagnose einer Lymphoiden Reticulose (Hairy-cell-Leukämie). Keine nephrologische Anamnese. Am 16. August 1973 stationäre Aufnahme wegen schwerer Pleuropneumonie. Behandlung zunächst mit 4 x 1 g Cephalothin, außerdem Erythrocyten-Brei und Gamma-Venin^{R}. Am 18. August Lungenödem, das mit Lasix^{R} und Lanitop^{R} beherrscht wurde. Wegen Sepsisverdacht Kombinationsbehandlung mit 4 x 2 g Cephalothin und 3 x 80 mg Gentamycin, an den beiden folgenden Tagen mit 4 x 40 mg Gentamycin. Am 20. August wurden eine Erhöhung der Retentionswerte auf 1,8 mg% Kreatinin und 84 mg% Harnstoff sowie ein Rückgang der täglichen Harnausscheidung auf 400 ml festgestellt. Am 21. August deshalb Reduktion der Gentamycindosis auf 2 x 40 mg und der Cephalothindosis auf 4 g. Infusion von 250 ml Mannit und 250 mg Lasix^{R} zur forcierten Diurese, da Kreatinin und Harnstoff weiter anstiegen. Gentamycin wurde nach 4tägiger Kombinationsbehandlung abgesetzt. Am 22. August Milzinfarkt mit Subileussymptomatik, die konservativ beseitigt werden konnte. Bei weiterhin schnell ansteigenden Retentionswerten (höchster Kreatininwert 10,9 mg%) waren die niedrige Urinosmolarität (kleinster Wert 270 mosm/l), die hohe Urinnatriumkonzentration (104 mval/l) und ein entsprechend pathologischer Urinstatus Hinweise für ein typisches akutes Nierenversagen. Eine Diurese konnte mit hohen Dosen Furosemid (200 - 240 - 280 mg/d) aufrechterhalten werden. Am 28. August Nachweis von Pseudomonas aeruginosa im Sputum, deshalb Umsetzen von Cephalothin auf Anabactyl^{R}. Bis zum 30. August erhebliche Besserung des

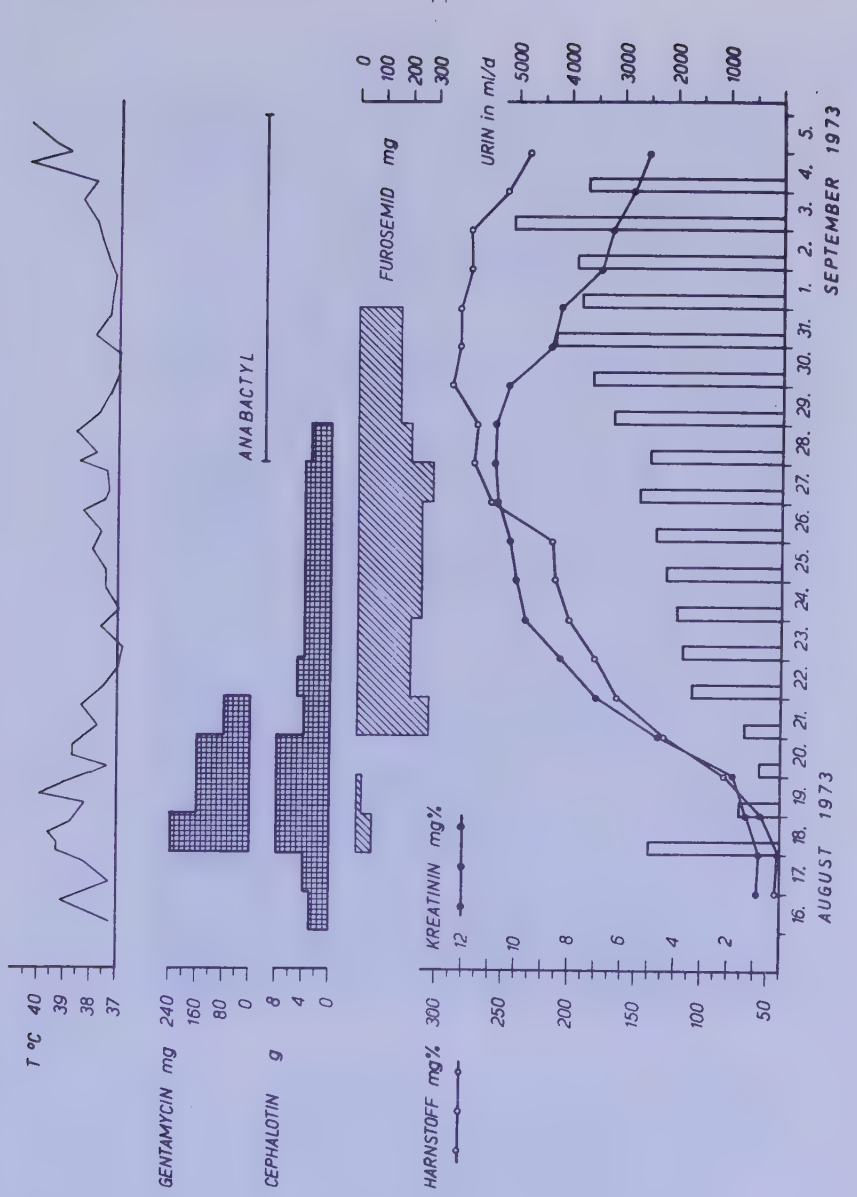


Abb. 7 : Verlauf der Patientin H.M. (Kasuistik I)

Lungenbefundes. Mit einsetzender Polyurie (maximale Ausscheidung 5100 ml/24 h) gingen Kreatinin und Harnstoff kontinuierlich zurück. Am 3. September erneut Milzinfarkt mit Subileus. Am 4. September Pneumonierezidiv mit Temperaturanstieg bis 40,6° C. Am 5. September verstarb die Patientin im Lungenödem an Herzkreislaufversagen.

Die Obduktion bestätigte die klinische Diagnose eines akuten Nierenversagens: Nierengewichte rechts 230 g, links 260 g.
Histologisch (Abbildung 8): Tubuli allgemein weiter als normal mit stark abgeflachten Epithelien, ganz vereinzelt mit Pigmentzylindern. Weite Bowman'sche Kapselräume. Verbreitertes Interstitium (typische postmortale Veränderung). Gefäße unauffällig. Keine entzündlichen Infiltrate, keine Tumorzellinfiltrate.

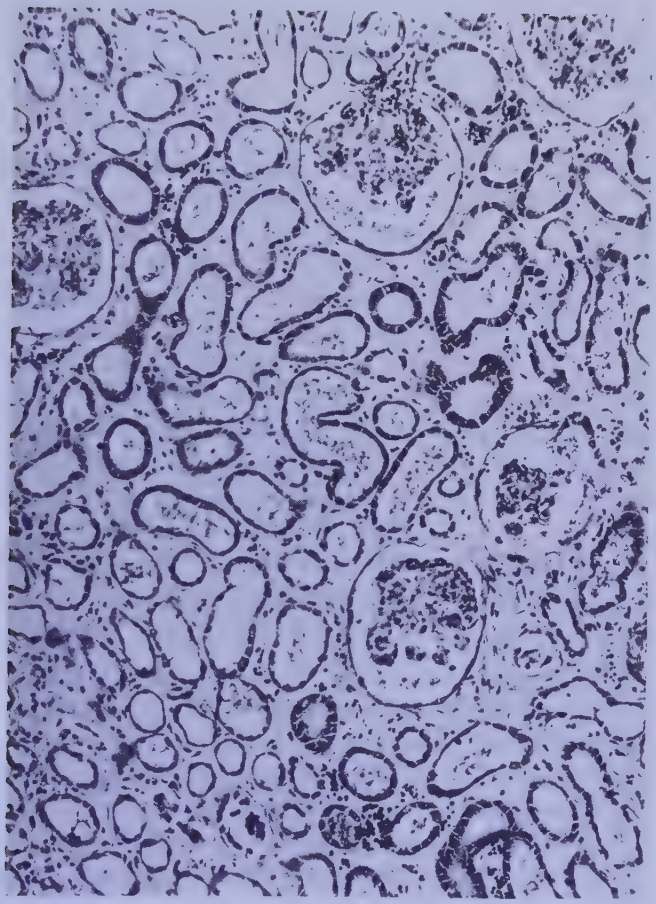


Abb. 8 : Nierenschnitt der Patientin H.M. mit charakteristischen Zeichen des akuten Nierenversagens (Masson-Goldner, 90 : 1). Für Überlassung des Fotos danke ich Herrn Professor Dr. Bohle, Tübingen.

Von 9 obduzierten Fällen aus der Gruppe der 22 sicher geschädigten Patienten hatten 7 auch pathologisch-anatomisch Zeichen eines akuten Nierenversagens infolge der Behandlung (vgl. Kasuistik I). PILLASTRE et al. (64) klassifizierten die histologischen Befunde ihrer Fälle als akute medikamentös induzierte tubulointerstitielle Nephropathie. Auch in der Mehrzahl der anderen publizierten Fälle wurde das akute Nierenversagen bioptisch oder autoptisch gesichert (81, 10, 55, 2, 18).

Es ist hervorzuheben, daß nur ein Patient unserer Studie an den Folgen der Nierenschädigung verstorben ist. Schrifttum und unsere eigenen Beobachtungen stimmen vielmehr darin überein, daß die therapiebedingte Niereninsuffizienz praktisch vollkommen reversibel ist, sofern das Grundleiden überlebt wird. Acht der 22 Patienten aus Klasse 1 wurden mit normalisierten Retentionswerten, d.h. ohne laborchemisch nachweisbaren Restschaden entlassen, während die anderen an ihren Grund- oder Behandlungsleiden verstorben sind. Von den 25 in Tabelle 51 (S. 77) zusammengestellten Literaturfällen bildete sich die Niereninsuffizienz in 15 Fällen vollständig zurück; die restlichen 10 Fälle kamen durch das Grundleiden ad exitum.

Die Zeit bis zur Normalisierung der Retentionswerte wurde bei 6 Literaturfällen, die als akutes Nierenversagen verliefen, mit 31 bis 70 Tagen angegeben (zum Teil mit Dialysebehandlung). Bei Fällen, die als monofigurischer Kreatininanstieg verlaufen, erholt sich die Nierenfunktion wahrscheinlich schneller: Bei 5 entsprechenden Fällen aus Klasse 1 war der mittlere höchste Kreatininwert von 5,6 mg% nach durchschnittlich 14 Tagen wieder in den Normbereich abgefallen.

ROAS (8) hat 100 Patienten nachuntersucht, die kombiniert behandelt worden waren. Bei 25 dieser Fälle waren unter der Therapie ansteigende Retentionswerte aufgefallen. Wenn hierbei auch Nierenschädigungen anderer Genese nicht ausreichend abgetrennt wurden, so dürfte die Tatsache, daß 1 - 2 Jahre

später nur einer dieser 25 Patienten leicht erhöhte Retentionswerte hatte, unserer Auffassung von einer im Grunde günstigen Prognose der Nierenschädigung nicht widersprechen.

5.2.3 ZUR ANALYSE DER URSACHEN

5.2.3.1 Zur nephrologischen Vorgeschichte

Bei den 35 Patienten mit Nierenschädigung fand sich signifikant häufiger ein Nierenleiden in der Vorgeschichte (Tabelle 11, S. 33) als bei den Patienten mit unverändert guter Nierenfunktion unter der Behandlung.
Mit Ausnahme der Kasuistiken eines Patienten mit ausgeheiltem Nierenversagen infolge Sepsis (105; nicht in Tabelle 31) sowie von 5 Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz, bei denen der Kombinationsbehandlung nur ein zusätzlicher Schädigungseffekt eingeräumt wurde (100), wiesen die übrigen Fälle der Literatur keine nephrologische Vorgeschichte auf (Tabelle 31, S. 72). Kasuistische Publikationen lassen jedoch keinen Schluß auf die Bedeutung einer nephrologischen Vorgeschichte zu. Auch die Daten des umfangreichen Materials von FANNING et al. (31) ermöglichen hierzu keine Aussage; in den geprüften Gruppen wurde lediglich eine gleiche Verteilung der BUN-Ausgangswerte und damit ein konstanter Anteil an vorbestehend niereninsuffizienten Patienten festgestellt. Immerhin überschritten die BUN-Ausgangswerte bei 15 % der 1073 Patienten den Wert von 50 mg%; bei weiteren 22 % der Patienten lagen sie zwischen 25 und 50 mg%.

Während wir bei insgesamt 74 Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Klassen 3, 4, 5, in Tabelle 3, S. 21) einen sicheren oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Kombinationstherapie verneinten, ergaben sich aus den Verläufen von 5 Patienten mit erhöhten Kreatininwerten v o r Antibiotikagabe eindeutige Anhaltspunkte für nephrotoxische

Nebenwirkungen (Tabelle 7, S. 28). In diesen Fällen war der Anstieg der harnpflichtigen Stoffe so ausgeprägt, daß der Schweregrad und der Verlauf des nephrologischen Leidens als Erklärung für diesen Ablauf nicht ausreichten. Diese Situation wird durch die folgende Kasuistik II (Lfd.Nr. 85 und 86 in Tabelle 4, S. 22) dokumentiert, in der zwei aufeinanderfolgende Behandlungsperioden bei einem akuten Schub einer chronischen Pyelonephritis jeweils einen Kreatininanstieg auslösten.

Kasuistik II: Patientin A.St., 68 Jahre (Abb. 9)

Die Patientin war bereits mehrmals mit einer chronischen Pyelonephritis und im Jahre 1966 wegen einer Pneumonie in stationärer Behandlung der Medizinischen Universitätsklinik.

Am 7. April 1972 wurde sie wegen einer Bronchopneumonie im linken Lungenunterlappen mit begleitendem Pleuraerguß aufgenommen, nachdem sie bereits 10 Tage mit Fieber bettlägerig gewesen war. Die Nierenlager waren beiderseits druck- und klopfschmerzhaft; das Urinsediment entsprach dem Befund einer Pyelonephritis. Trotz einer antibiotischen Therapie machten eine Verschlechterung von Lungenbefund und Gesamtzustand eine Verlegung auf die Intensivstation erforderlich. Nach einer Bestimmung von Kreatinin (1,3 mg%) und Harnstoff (53 mg%) wurde am 10. April eine Kombinationstherapie mit Cephalothin und Gentamycin begonnen. Unter der 5tägigen Kombinationsbehandlung vom 10. - 14. April gingen die hochfieberhaften Temperaturen auf normale Werte zurück, und die Pneumonie besserte sich erheblich. In dieser Behandlungsperiode wurden keine Retentionswerte bestimmt; klinisch bestand kein Anhalt für eine Nierenfunktionsstörung.
Am 25. April waren Kreatinin mit 2,2 mg% und Harnstoff mit 77 mg% im Vergleich zu den Werten vom 10. April erhöht. Ein Infusionsurogramm war trotz der jahrelangen Pyelonephritis-Anamnese unauffällig.

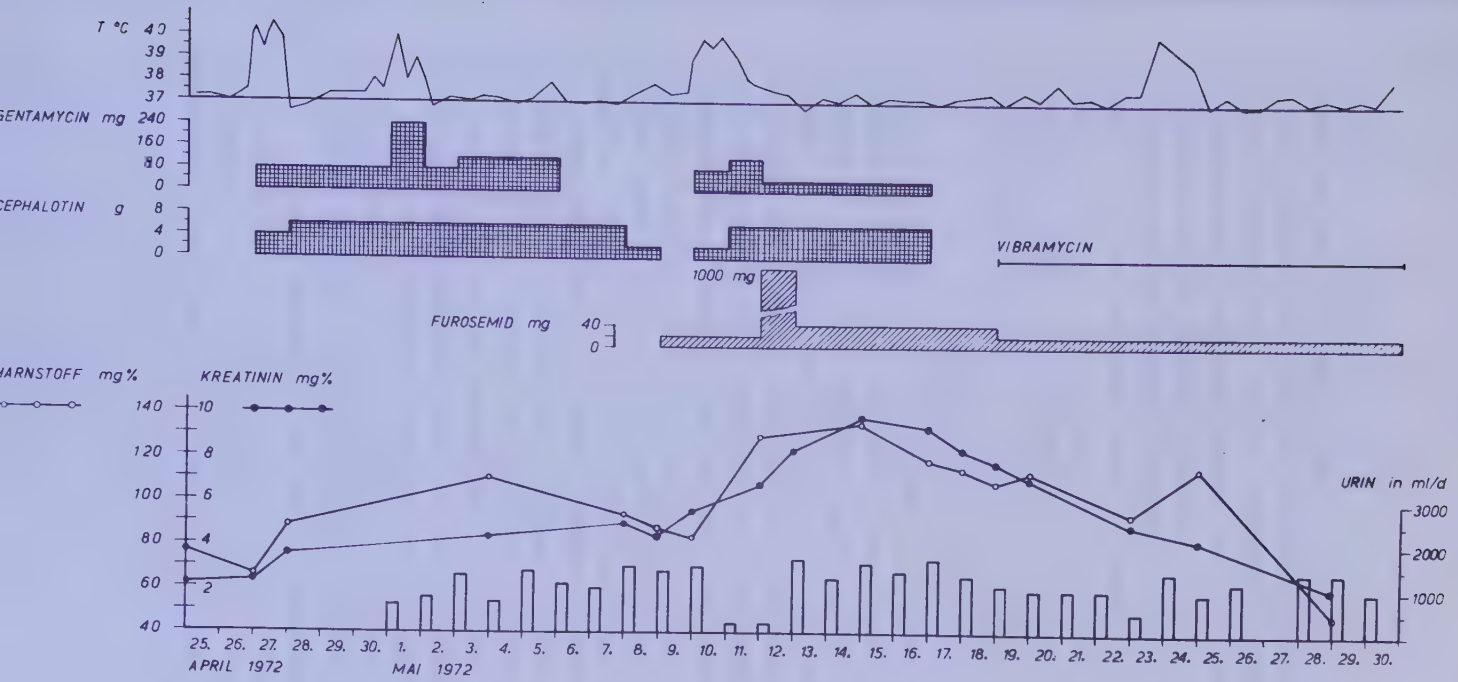


Abb. 9 : Kasuistik II : Wiederholter Kreatininanstieg während 2 Behandlungsperioden

Am 26. April kam es zu einem akuten Schub der chronischen Pyelonephritis mit hohem Fieber (Abbildung 9). Da im Katheterurin Gentamycin-empfindliche Keime aus der Klebsiella-Aerobacter-Gruppe nachgewiesen worden waren, wurden 6 g/d Cephalothin und 80 mg/d Gentamycin gegeben. Kreatinin und Harnstoff betrugen vor Beginn der Kombinationsbehandlung 2,4 mg% bzw. 66 mg%. Nach schneller Entfieberung entwickelte sich am 1. Mai unter der Therapie ein Rezidiv mit hohem Fieber und klopfschmerzhaften Nierenlagern. Der Kreatininanstieg auf 4,4 mg% am 4. Mai wurde auf die Gentamycintherapie bezogen; Gentamycin wurde deshalb am 5. Mai nach 9tägiger gemeinsamer Gabe mit Cephalothin abgesetzt. Wenig später gingen die Retentionswerte leicht zurück.

Am 10. Mai wurde die Kombination wegen eines Fieberschubes erneut gegeben. Kreatinin und Harnstoff stiegen schnell an, und die tägliche Urinausscheidung ging am 11. Mai bei einer Einfuhr von 2400 ml auf 250 ml/24 h zurück. Am 12. Mai wurden nach einem Laevosantropf mit 1000 mg Lasix 250 ml Urin mit einem spezifischen Gewicht von 1.012 p/cm^3 ausgeschieden. Die Gentamycindosis wurde auf 40 mg/d reduziert. Am 13. Mai wurde nach Infusion von 250 ml Mannit 20 % eine Ausscheidung von 1700 ml erreicht (spez. Gewicht 1.006 p/cm^3). Die höchsten Retentionswerte wurden am 15. Mai mit 9,8 mg% Kreatinin und 136 mg% Harnstoff gemessen. Nach 7tägiger Dauer wurde die Kombinationsbehandlung am 16. Mai abgesetzt. Innerhalb von 12 Tagen fielen Kreatinin und Harnstoff auf 2,1 mg% bzw. 49 mg% (29. Mai 1972). In diesem Zeitraum blieb der Urin isosthenurisch mit einem spezifischen Gewicht zwischen 1.008 und 1.010 p/cm^3. Der isolierte Harnstoffanstieg auf 115 mg% am 25. Mai geht wahrscheinlich auf eine verminderte Flüssigkeitsaufnahme bei fieberhaften Temperaturen zurück.

Die Patientin wurde am 8. Juni 1972 entlassen.

Unter den Nierenkrankheiten in der Vorgeschichte war die Pyelonephritis aus naheliegenden Gründen führend; bei den geschädigten Patienten war eine anamnestische Pyelonephritis jedoch nicht häufiger als bei den nicht betroffenen Patienten. Gerade bei Pyelonephritis und schweren urologischen Infektionen wurde die Kombinationstherapie erfolgreich eingesetzt, ohne daß nephrotoxische Nebenwirkungen beobachtet wurden (30; 110).

Eine stärkere Empfindlichkeit vorgeschädigter Nieren läßt sich aus dem Vergleich der tierexperimentellen Untersuchungen von HAUTMANN (42) und WELLES (111) ableiten: Kaninchen tolerierten eine 14tägige Kombinationsbehandlung von täglich 10 mg/kg Gentamycin und Cephalothindosen bis zu 500 mg/kg, ohne einen Anstieg der harnpflichtigen Stoffe oder Tubulusnekrosen zu erleiden (111). Auch bei 7tägiger Gabe dieser Cephalothindosen mit 20 mg/kg Gentamycin ergaben sich keine Unterschiede zur jeweiligen Monotherapie. Dagegen verursachte eine vergleichbare Dosiskombination bei einseitig nephrektomierten Kaninchen teilweise schwere Nierenschäden (42). Trotz normaler Kreatininausgangswerte am 20. Tag nach der Nephrektomie war der hierdurch bedingte Funktionsverlust sicher nicht ausreichend kompensiert. Bei dem Vergleich ist allerdings zu berücksichtigen, daß diese Tiere schon nach alleiniger Gabe des entsprechenden Gentamycin-Anteils Nierenschäden aufwiesen. Schon früher war eine erhöhte Gentamycin-Nephrotoxizität nach vorausgehender Nieren-Teilresektion bei Ratten beschrieben worden (33).

Wir schließen aus unseren Erhebungen, daß eine Nierenerkrankung in der Vorgeschichte den gerechtfertigten Einsatz der Kombination Gentamycin mit Cephalothin nicht verhindern sollte, wenn die Nierenfunktion mit den bereits oben betonten Kontrollen fortlaufend überwacht wird. Bei entsprechender Anamnese ist eine vorhergehende Bestimmung der Kreatinin-Clearance ratsam, damit eine latente Niereninsuffizienz ohne Anstieg der harnpflichtigen Substanzen nicht übersehen wird.

Bei erhöhten Retentionswerten vor der Behandlung sind die Dosierungen der Nierenfunktion anzupassen, da sowohl das glomerulär filtrierte Gentamycin als auch das überwiegend tubulär sezernierte Cephalothin bei herabgesetzter Nierenfunktion verzögert ausgeschieden werden.

5.2.3.2 Zum Alter der Patienten

Im allgemeinen steigt das Risiko, an einer Medikamentennebenwirkung zu erkranken, mit zunehmendem Alter (16). Nach unserer Auswertung prädisponierte ein hohes Alter der Patienten zur Nierenschädigung durch die Behandlung mit Cephalothin und Gentamycin.
Von den 35 geschädigten Patienten sind 21 (≙ 60 %) älter als 60 Jahre, während unter den nicht betroffenen signifikant weniger ältere Patienten zu finden sind. Das gehäufte Vorkommen bei alten Patienten kann nicht auf die altersspezifischen Grundleiden zurückgeführt werden (Tabelle 14, S. 37). Auch bei den bisher berichteten Fällen handelte es sich größtenteils (19 von 25 Patienten, Tabelle 31, S. 72), in der Arbeit von OPITZ et al. (81) sogar ausnahmslos um alte Patienten (≥ 60 Jahre).
Dagegen haben FANNING et al. (31) eine Altersunabhängigkeit des therapiebedingten BUN-Anstieges aus einer gleichen Altersverteilung in den einfach bzw. kombiniert behandelten Gruppen hergeleitet, die zur Auswertung verglichen wurden. Dieser Schluß auf eine Altersunabhängigkeit scheint fragwürdig, da die Patientenkollektive mit bzw. ohne Nierenschädigung nicht auf einen möglichen Altersunterschied geprüft wurden.
Obwohl die harnpflichtigen Stoffe unserer geschädigten alten Patienten mit Ausnahme weniger Fälle (Tabelle 7, S. 28) vor der Behandlung im Normbereich lagen, sind wir uns bewußt, daß in diesem Alter eine latente Niereninsuffizienz auf Grund der altersbedingten Clearance-Einschränkung vorliegen

kann. In einem größeren Kollektiv nierengesunder Patienten von 20 - 99 Jahren zeigte die Kreatinin-Clearance mit zunehmendem Alter eine ständige Abnahme bis auf 35 ml/min in der Altersgruppe der 90jährigen (49). Bei unverändert normalen Serumkreatininwerten fiel die Kreatinin-Clearance dabei in jeder Lebensdekade um ungefähr 10 ml/min.

Die Ursache der altersbedingten Funktionsminderung ist unklar; FRIEDMAN et al. (35) diskutieren vaskuläre Veränderungen, da Nierenszintigramme an durchschnittlich 75jährigen Nierengesunden mit einer mittleren Kreatinin-Clearance von 53 ml/min und normalem Blutdruck in einem hohen Prozentsatz herdförmige Speicherungsdefekte aufwiesen. Diese Defekte wurden als ischämische Zonen mit herabgesetzter Tubulusfunktion interpretiert.
In tierexperimentellen Untersuchungen an alten Ratten waren Tubulusnekrosen schon unter wesentlich geringeren Gentamycindosen nachweisbar als bei jungen Ratten (33). Ganz allgemein dürfte das gehäufte Auftreten der Nierenschädigung mit einer eingeschränkten "funktionellen Reserve" bei alten Patienten zu erklären sein; der genaue Mechanismus ist unbekannt.

Neben den Patienten mit Nierenanamnese gehören also auch nach unseren Erfahrungen alte Patienten zu einer "Risiko-Gruppe", deren Nierenfunktion bei der Kombinationsbehandlung besonders gründlich überwacht werden sollte.

Auch bei solchen Patienten, die Cephalothin und Gentamycin wegen einer Pneumonie erhielten, scheint es ein erhöhtes Nephrotoxizitätsrisiko zu geben.

5.2.3.3 Zum Behandlungsleiden Pneumonie

Die Pneumonie war mit 25 von 35 Fällen in Klasse 1+2 und mit 169 von 418 Fällen im Gesamtmaterial das führende Behandlungsleiden.
Pneumoniepatienten erlitten signifikant häufiger eine Nierenschädigung durch die Kombinationstherapie als Kranke mit anderen Behandlungsleiden. Wir konnten zeigen, daß dieses Ergebnis nicht durch das gehäufte Auftreten der Nephrotoxizität bei alten Patienten bedingt wird: Die Nierenschädigung war gleichermaßen bei den 60 Jahre und älteren wie auch bei den jüngeren Pneumoniepatienten signifikant häufiger (Tabelle 17, S. 40). Auch OPITZ et al. (81) hatten eine derartige Häufung nephrotoxischer Nebenwirkungen bei Pneumoniepatienten zu verzeichnen.
In der Dosierung und der Behandlungsdauer wiesen unsere betroffenen Pneumoniepatienten keine Besonderheiten auf. Auch die Grundleiden waren nach Art und Häufigkeit in den Gruppen der geschädigten bzw. nicht betroffenen Pneumoniepatienten vergleichbar; die extrem hohe Mortalität von 72 % der geschädigten Pneumoniepatienten verweist jedoch auf einen besonders schweren Krankheitsverlauf.
Obwohl bei keinem Patienten in Klasse 1 und 2 ein Blutdruckabfall registriert wurde, sind bei einer Pneumonie Kreislaufveränderungen im Sinne einer infektiös-toxischen Hypotonie zu bedenken. So wurde bei jüngeren herzgesunden Pneumoniekranken in einem Drittel der Fälle ein verkleinertes Herzminutenvolumen infolge verminderter myokardialer Kontraktilität nachgewiesen, während 2/3 der Fälle erwartungsgemäß mit einem erhöhten Herzminutenvolumen auf die Pneumonie reagierten (6; 58). Eine sorgfältige Beobachtung von Blutdruck und Nierenfunktionsparametern scheint bei kombiniert behandelten Pneumoniepatienten daher besonders ratsam.

5.2.3.4 Zur gleichzeitigen Behandlung mit Diuretica

Eine begleitende Therapie mit bekannt nephrotoxischen Medikamenten (5) hat bei unseren Fällen keine Rolle gespielt. Bei zytostatischer Therapie können intratubuläre Harnsäureablagerungen infolge massiven Zellzerfalles eine akute Niereninsuffizienz mit Oligurie auslösen. Obwohl zudem für Zytostatica ein tubulotoxischer Effekt erwiesen ist (72) und ein akutes Nierenversagen durch Cyclophosphamid beschrieben wurde (74), war bei den geschädigten Patienten keine gehäufte Anwendung von Zytostatica festzustellen.

Eine gesteigerte nephrotoxische Wirkung durch die gleichzeitige Gabe von Furosemid muß jedoch bei 9 der 22 sicher geschädigten Patienten aufgrund tierexperimenteller Befunde in Erwägung gezogen werden. Bei Ratten mit experimentell leicht vorgeschädigten Nieren resultieren ausgeprägte Nierenschäden, wenn neben einer "subnephrotoxischen" Dosis von Cephalothin gleichzeitig hochdosiert Furosemid verabreicht wird (59, 60). Beim Menschen bleibt die renale Elimination von Cephalothin, das zum Teil aktiv im proximalen Tubulus sezerniert wird, unter Furosemid unbeeinflußt. Die Kreatinin-Clearance gesunder Probanden wurde durch viertägige gemeinsame Gabe von 4,5 g/d Cephalothin mit 1 mg/kg Furosemid nicht beeinträchtigt (102). Aus der Studie von FANNING et al. (31) ergeben sich keine Anhaltspunkte für eine besondere Häufung der nephrotoxischen Nebenwirkungen durch gleichzeitig angewandte Diuretica; allerdings wurden einzelne Präparate mit unterschiedlicher Wirkung nicht getrennt aufgeführt.
Es ist nicht in jedem Fall auszuschließen, daß Patienten wegen einer "funktionellen Oligurie", die ihrerseits ein Nierenversagen begünstigen kann, diuretisch behandelt wurden. Retrospektiv ist es weiterhin nicht zu entscheiden, ob Furosemid gegeben wurde, nachdem eine verschlechterte Nierenfunktion unter der Kombinationsbehandlung bemerkt worden war.

Wir können daher nicht beweisen, ob die gehäufte Anwendung von Furosemid zu den nephrotoxischen Erscheinungen beigetragen hat oder ob Furosemid zur Durchbrechung einer therapiebedingten Harnausscheidungsstörung verabreicht wurde.

5.2.3.5 Zur Frage eines allergischen Pathomechanismus

Allergische Reaktionen auf Cephalothin sind keine Seltenheit und sollen sich in ungefähr 5 % der Behandlungsfälle ereignen (109). Im Gesamtmaterial unserer 418 Fälle haben wir 19mal (= 4,5 %) eine Cephalothin-Allergie beobachtet. Unter 24 Literaturfällen mit cephalothinbedingtem Nierenversagen (Tabelle 30, S. 66) könnten allergische Phänomene in 7 Fällen ursächlich beteiligt gewesen sein (17, 28, 38, 82, 92; vgl. Seite 69). Von den verschiedenen Penicillinen ist eine hyperergisch ausgelöste interstitielle Nephritis als Nebenwirkung bekannt (5); diese Fälle waren stets von einer Eosinophilie und einem Hautausschlag begleitet (109). Wir konnten die beobachteten Nierenschädigungen jedoch in keinem Fall als allergische Reaktion auf Cephalothin oder Gentamycin deuten. Auch die Befunde von FILLASTRE et al. (32), die bei 3 Fällen mit akutem Nierenversagen weder Ablagerungen von Immunglobulinen im Nierenbiopsiematerial noch Antikörper gegen Cephalothin oder Gentamycin nachweisen konnten, geben keine Anhaltspunkte für einen immunologischen Pathomechanismus der Nierenschädigung.

5.2.3.6 Septische Infektion und Endotoxinschock

Entsprechend der Indikation für die Kombinationsbehandlung waren bei unseren Patienten häufig septische Infektionen zu behandeln, die vor allem bei gramnegativen Erregern zum Endotoxinschock und damit zum Nierenversagen führen können. Bei den Fällen mit sicherer oder wahrscheinlicher Nierenschädigung durch Cephalothin und Gentamycin hatten wir

diesen Mechanismus definitionsgemäß ausgeschlossen. Da weiterhin gramnegative Keime bei den geschädigten Patienten nicht häufiger als im Gesamtmaterial festgestellt wurden (Tabelle 27, S. 52), ist ein Endotoxinschock in der Pathogenese unserer Fälle kaum als bedeutender Faktor anzunehmen.

5.2.3.7 Zum Problem der Dosis als Ursache der nephrotoxischen Wirkung

Da sich die durchschnittlichen maximalen Tagesdosen von Cephalothin und Gentamycin bei den geschädigten Patienten nicht signifikant von denen der nicht betroffenen unterscheiden, kommen zu hohe Tagesdosen nicht als Ursache der Nierenschädigung in Betracht. Unsere Fälle der Klasse 1 erhielten pro Tag durchschnittlich 7,3 g Cephalothin und 162 mg Gentamycin (2,4 mg/kg Körpergewicht bei 18 der 22 Patienten). Wir konnten auch ausschließen, daß bei den Fällen mit Nierenschädigung etwa überhöhte Dosen des einen Medikaments mit üblichen Dosen des anderen kombiniert worden waren. 22 der 35 geschädigten Patienten erhielten die bei uns gebräuchlichste Kombination von 6 oder 8 g Cephalothin zusammen mit 120 oder 160 mg Gentamycin (Tabellen 19 und 20, S. 43). Gerade das Auftreten der Niereninsuffizienz bei kombinierter Gabe üblicher Dosierungen, die als Monotherapie gut vertragen wurden, hatte OPITZ et al. (81) zur Warnung vor einer potenzierten Nephrotoxizität der Kombination veranlaßt.

Bei den meisten Fällen der Literatur wurden die beobachteten Nebenwirkungen mit einer Überdosierung erklärt; die Auffassungen darüber, welche Dosierungen als nephrotoxisch anzusehen sind, gehen jedoch weit auseinander. So halten KLEINKNECHT et al. (55) eine prolongierte Gabe von 320 mg/d (= 6 mg/kg) Gentamycin in einem Fall für die Ursache des akuten Nierenversagens; auch Cephalothin war jedoch mit

12 g/d hoch dosiert worden. Demgegenüber sehen FILLASTRE et al. (32) eine Dosis von 4-6 mg/kg Gentamycin (240-320 mg/d) als normal, die bei ihren Fällen angewandte Cephalothindosis von 10-12 g/d dagegen als abnorm hoch an. Auch CABANILLAS et al. (18) und BAILEY (2) nehmen an, daß besonders eine hohe Cephalothindosis zum nephrotoxischen Effekt der Kombinationsbehandlung beigetragen hat.

Reversible Nierenschädigungen unter Cephalothin-Monotherapie wurden meist bei hoher Dosierung (über 8 g/d und bis zu 40 g/d), praeexistenten Nierenschäden oder einer Überdosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion beobachtet (Tabelle 30, S. 66, 67; vgl. Abschnitt 4.2). Während unsere geschädigten Fälle als höchste Tagesdosis durchschnittlich 7,3 g Cephalothin erhielten, wird nur bei 2 von 24 publizierten Fällen mit Nierenversagen unter Cephalothin-Monotherapie eine Dosis von weniger als 8 g/d berichtet, davon ist in einem Fall ein allergischer Mechanismus wahrscheinlich (17).

Auch die Gentamycin-Tagesdosis unserer geschädigten Fälle bewegte sich mit durchschnittlich 2,4 mg/kg im unteren Bereich der Dosierungen von 3-5 mg/kg, die in den Literaturfällen mit Gentamycin-Monotherapie zum Nierenversagen geführt haben (Tabelle 29, S. 59). Wahrscheinlich ist eine Überdosierung von Gentamycin wegen der erheblichen individuellen Spiegelunterschiede nach gleicher gewichts- und clearancebezogener Dosierung (50) nur durch Spiegelbestimmungen zu definieren. Hohe Serumspitzenkonzentrationen ("peak levels") von Gentamycin konnten jedoch weder unter einer Monotherapie (21, 93) noch in Kombination mit Cephalothin (62, 77) für die Nephrotoxizität verantwortlich gemacht werden. Dagegen scheinen "valley levels" über 2 µg/ml, die mit Tagesdosen über 4,5 mg/kg erreicht werden, zur Nierenschädigung beizutragen (21). In 6 anderen Fällen mit nephrotoxischen Nebenwirkungen unter der Kombination fanden sich stets Valley-levels über 5,5 µg/ml Gentamycin,

während die Valley-Spiegel der ungeschädigten Fälle wesentlich niedriger waren (40). Da wir entsprechend dem Charakter unserer Studie keine Gentamycin-Serumspiegel gemessen haben, tragen unsere Daten zur Klärung hier nichts bei. Die durchschnittliche Tagesdosis unserer geschädigten Fälle lag jedoch mit 162 mg bzw. 2,4 mg/kg weit unter dem Wert von 4,5 mg/kg, ab welchem DAHLGREN et al. (21) "valley levels" über 2 µg/ml und steigende "peak-and-valley"-Konzentrationen beobachtet hatten. Nur 2 unserer geschädigten Patienten hatten mehr als 4 mg/kg Gentamycin erhalten (Tabelle 4, S. 22).

Da Patienten mit intravenöser Gentamycin-Applikation nicht häufiger von den nephrotoxischen Nebenwirkungen betroffen wurden als Patienten mit intramuskulärer Gabe, dürfte auch den kurzfristig hohen Serumspiegeln nach intravenöser Injektion (115) keine entscheidende Rolle zukommen.

Im Hinblick auf die Gentamycin-Akkumulation in der Nierenrinde (24,66) könnte man vermuten, daß eine längere Behandlungsdauer und hohe Gesamtdosen häufiger zu Nierenschädigungen führen. Hinsichtlich der Behandlungsdauer und der Gesamtdosen von Gentamycin wie auch von Cephalothin bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den geschädigten und den nicht betroffenen Patienten (Tabellen 21 und 26). Dies entspricht den Ergebnissen von FANNING et al. (31) und wird indirekt durch die Zahlen von STILLE et al. (100) bestätigt: Obwohl 74 Patienten bei durchschnittlich 22 Tage dauernder Behandlung im Mittel zweifach höhere Gentamycin-Gesamtdosen und dreifach höhere Cephalothin-Gesamtdosen als bei uns erhielten, wurde nur bei 6 Fällen eine wahrscheinlich therapiebedingte Niereninsuffizienz beobachtet.

Bei den geschädigten Patienten unserer Untersuchung lagen auch die individuell kombinierten Gesamtdosen beider Einzelsubstanzen im gleichen Bereich wie in Klasse 0 (Tabelle 22, S. 46 und Tabelle 23, S. 47). Während wir die beobachteten Nierenschädigungen nicht auf eine hohe

Dosierung des Gentamycin-Anteils zurückführen konnten, errechneten FANNING et al. (31) für Tagesdosierungen über 180 mg Gentamycin einen Anstieg der Nephrotoxizitätsrate von 6 % auf 10,5 %. Dies galt gleichermaßen für eine Behandlung mit Gentamycin allein wie für die Kombination mit Cephalothin.

Nach allen tierexperimentellen Befunden darf eine dosisabhängige Gentamycin-Nephrotoxizität als erwiesen gelten (8, 22, 33, 41, 57, 83); uns scheint es jedoch bei den gegenwärtigen Kenntnissen über die Gentamycin-Pharmakokinetik am Menschen, insbesondere aber wegen der individuellen Spiegelunterschiede nach gleicher gewichtsbezogener Dosierung (50) eher unwahrscheinlich, daß sich ein Zusammenhang mit dem "Rohwert" der Tagesdosis nachweisen läßt.

Immerhin lassen unsere Ergebnisse den Schluß zu, daß selbst eine "niedrige" Tagesdosis von 160 mg Gentamycin den Kliniker nicht in der falschen Sicherheit wiegen darf, damit nephrotoxische Nebenwirkungen zu vermeiden.

5.2.3.8 Zum Problem einer additiven Nephrotoxizität beider Einzelsubstanzen

An einseitig nephrektomierten Kaninchen führten 5 mg/kg·d Gentamycin nach 2 Wochen zu einer mäßigen Retention harnpflichtiger Substanzen; 25 mg/kg riefen zum Teil eine schwere Niereninsuffizienz mit Oligo-Anurie hervor. Cephalothin allein verursachte in einer Dosis von 1000 mg/kg keine Veränderungen; da bei gleichzeitiger Gabe mit 5 mg/kg Gentamycin jedoch ein ausgeprägter, funktionell und histopathologisch nachweisbarer Nierenschaden resultierte, könnte Cephalothin nach HAUTMANN (42) den nephrotoxischen Effekt von Gentamycin verstärkt haben.

Zahlreiche andere tierexperimentelle Studien erbrachten im Gegensatz zu dieser Arbeit (42) keine Hinweise auf eine

potenzierte Nephrotoxizität der Kombination, sondern gestatten vielmehr den Schluß, daß es sich bei Nierenschäden unter dieser Behandlung im wesentlichen um die Manifestation einer Gentamycin-Nephrotoxizität handelt (41, 65, 111, 114).

So unterschieden sich Ratten, die 15 Tage lang mit 30 mg/kg·d Gentamycin und 600 mg/kg Cephalothin behandelt wurden, weder im Ausmaß noch im Zeitpunkt des Auftretens funktioneller und morphologischer Nierenschäden von den Tieren, die nur Gentamycin erhalten hatten (65). Als erste funktionelle Veränderung wurde dabei am 5. Tag eine lysosomale Enzymurie beobachtet. Die Urinosmolarität war ab dem 8. Tag erniedrigt, gefolgt von einer Polyurie am 10. Tag. Schließlich war am 15. Tag eine Abnahme der Kreatinin-Clearance mit ansteigenden BUN-Werten nachweisbar; die proximalen Tubulusepithelien der kombiniert behandelten Tiere zeigten eine ausgeprägte Vakuolisation im Cytoplasma, der Bürstensaum war abgestoßen. Im Gegensatz zur Behandlung mit Gentamycin allein waren jedoch keine Tubulusnekrosen aufgetreten.

DELLINGER et al. schreiben der gleichzeitigen Gabe von Cephalothin bei Ratten sogar einen Schutzeffekt gegen die nephrotoxische Wirkung des Gentamycin zu (22). In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Untersuchungen (41, 65, 94, 111, 114) bewirkten auch hohe Dosen von Cephalothin bei 10tägiger Gabe keine Nierenschäden, während Gentamycin allein mit steigenden Dosierungen von 6 bis 50 mg/kg·d zunehmend schwerere pathologische Veränderungen an den proximalen Tubuluszellen verursachte. Bei jeder bestimmten Dosis von Gentamycin wurde jedoch das Ausmaß der Tubulusnekrosen durch die strikt gleichzeitige Gabe von Cephalothin signifikant herabgesetzt (22).
Im Unterschied zu DELLINGER et al. (22) führten zunehmende Cephalothin-Dosen bei ROOS und JACKSON (89) darüberhinaus zu einer stärkeren Reduktion histologischer Nierenschäden. Der Schutzeffekt war besonders ausgeprägt, wenn Cephalothin

4 Stunden vor der Gentamycin-Applikation gegeben wurde. Dabei bewirkte Cephalothin eine beinahe vollständige Exkretion der Gentamycin-Gesamtdosis noch während des Behandlungszeitraumes, wogegen die Kontrolltiere ohne Cephalothin bis zum Ende der 15tägigen Behandlung nur 52 % der Gentamycin-Gesamtdosis mit dem Urin ausgeschieden hatten (89).
Es ist fraglich, ob Cephalothin diese Schutzwirkung über eine Hemmung der Gentamycin-Akkumulation in der Nierenrinde vermittelt. Während nach einmaliger Injektion mit gleichzeitiger Gabe von Cephalothin signifikant erniedrigte Gentamycin-Konzentrationen in der Nierenrinde gefunden wurden (23), sind die entsprechenden Befunde bei längerer Behandlungsdauer widersprüchlich (65, 89).

Auch beim Menschen scheint Cephalothin eine derartige Schutzwirkung auszuüben. MONDORF et al. (73) haben dazu an gesunden Probanden die Urinausscheidung des Enzyms Alanin-Amino-Peptidase (AAP) untersucht, das auf der Bürstensaummembran proximaler Tubulusepithelien lokalisiert ist und sich gut als Schädigungsparameter eignet. Während am 2. Tag einer Behandlung mit 3 mg/kg·d Gentamycin signifikant erhöhte AAP-Mengen in den Urin eliminiert wurden, blieb der gentamycinbedingte AAP-Anstieg nach gleichzeitiger Gabe von 8,0 g Cephalothin aus. Obwohl eine Prüfung dieser Einzelbeobachtungen an einem größeren Material und bei längerer Behandlung noch aussteht, scheint ein additiver nephrotoxischer Effekt beider Antibiotika am einzelnen Individuum aufgrund der vorläufigen Ergebnisse wenig wahrscheinlich.

Bei uns kam es unter strengen Kriterien sicher in 5,3 %, wahrscheinlich aber in 8,4 % der Fälle zu nephrotoxischen Nebenwirkungen der Kombinationsbehandlung. Diese Inzidenz übersteigt die mitgeteilten Häufigkeiten einer gentamycinbedingten Nephrotoxizität (29, 43, 52, 113), möglicherweise durch den Einfluß einer geringen Nephrotoxizitätsrate von Cephalothin. Die beobachteten Häufigkeiten eines BUN-Anstieges in der Studie von FANNING et al. (31) legen nahe, daß

sich dabei eine geringe Cephalothin-Nephrotoxizitätsrate von 2 % und eine Gentamycin-Nephrotoxizitätsrate von 6,6 % zum nephrotoxischen Effekt der Kombinationsbehandlung addiert haben (vgl. Abschnitt 5.2.1). Diesen Ergebnissen an großen Patientenzahlen stehen die vorläufigen Befunde von MONDORF et al. (73) gegenüber, wonach sich Cephalothin am einzelnen Individuum eher protektiv gegen eine gentamycinbedingte Tubulusschädigung auswirken dürfte.
Für das Kollektiv unserer geschädigten Patienten neigen wir deshalb zu der Annahme, daß sich die nephrotoxischen Nebenwirkungen beider Einzelsubstanzen nicht individuell, sondern als statistische Häufigkeiten addiert haben.

6. Praktische Schlußfolgerungen

Für die praktische Medizin sind folgende Ergebnisse festzuhalten:

1. Mit nephrotoxischen Nebenwirkungen der Kombinationsbehandlung muß in ca. 5 - 8 % der Fälle, vor allem bei schwerkranken Patienten, gerechnet werden.

2. Folgende Patientengruppen sind einem erhöhten Risiko nephrotoxischer Nebenwirkungen ausgesetzt:

   a) Patienten mit einer nephrologischen Vorgeschichte,
   b) Patienten, die älter als 60 Jahre sind,
   c) Pneumonie-Patienten aller Altersgruppen.

3. Die von uns beobachteten Nierenschädigungen gehen weder auf hohe Tagesdosen, hohe Gesamtdosen, noch auf eine lange Behandlungsdauer zurück.

4. Im Gegensatz zum Tierversuch ist eine Abhängigkeit nephrotoxischer Nebenwirkungen von der Gentamycin-Dosis beim Menschen bisher nicht gesichert. Nach unseren Ergebnissen sind Nierenschädigungen durch eine relativ "niedrige" Dosierung des Gentamycin-Anteils von durchschnittlich 162 mg (2,4 mg/kg KG) nicht zu vermeiden.

5. Da der Kreatininwert in 80 % unserer geschädigten Fälle innerhalb der ersten 6 Behandlungstage anzusteigen begann, sollte die Nierenfunktion in diesem Intervall unbedingt kontrolliert werden. Bei einem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen ist die Kombination sofort abzusetzen.

6. Wegen der erheblichen Streubreite der Gentamycinspiegel werden Serumspiegel-Bestimmungen empfohlen, wenn

   a) lebensbedrohende Infektionen eine hohe Dosierung erfordern,

   b) sich die Nierenfunktion krankheitsbedingt ändert,

   c) eine eingeschränkte Nierenfunktion besteht.

   Dabei sollte besonders eine ansteigende Tendenz der unmittelbar vor erneuter Injektion gemessenen Serumspiegel beachtet werden, da Gentamycin-"valley-levels" über 2 µg/ml möglicherweise zur Nierenschädigung beitragen (21).

7. Bei der gegebenen Nephrotoxizität ist zu fordern, den Einsatz der Kombination auf wirklich indizierte, d.h. auch: durch den bakteriologischen Befund begründete Fälle zu beschränken. Eine Materialgewinnung zur bakteriologischen Untersuchung sollte daher zumindest versucht werden, damit die heutigen differenzierten Möglichkeiten einer antibiotischen Kombinationstherapie durch Auswahl wirksamer und wenig toxischer Antibiotika genutzt werden können.

8. Angesichts der Reversibilität dieser Nebenwirkungen sehen wir keinen Grund, bei klarer Indikation und engmaschigen Kontrollen der Nierenfunktion, gegebenenfalls auch der Gentamycin-Serumspiegel, auf die Kombination von Gentamycin mit Cephalothin zu verzichten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund synergistischer Wirkung und einer additiven Ergänzung im Wirkungsspektrum wird die Kombination der Antibiotika Cephalothin und Gentamycin häufig als Initialbehandlung lebensbedrohlicher Infektionen und zur Bekämpfung von Problemkeimen eingesetzt.
Zur Analyse nephrotoxischer Nebenwirkungen dieser Kombination hinsichtlich Häufigkeit, Dosisabhängigkeit und mitauslösender Faktoren wurden die Behandlungsverläufe aller Patienten überprüft, die in den Jahren 1972/73 an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen so therapiert worden waren. Die meisten Behandlungen waren wegen Pneumonie, Infektionen bei hochgradiger Abwehrschwäche, Nieren- und Harnwegsinfektionen, Sepsis, unklarem Fieber und zur Chemoprophylaxe bei Abwehrschwäche erforderlich; dabei standen unter den gramnegativen Keimen Klebsiellen und Coli vor Proteus und Pseudomonas an der Spitze, im grampositiven Bereich überwog Staphylokokkus aureus.

Insgesamt 418 Behandlungsperioden bei 356 Patienten wurden über einen EDV-gerechten Erhebungsbogen mit Hilfe statistischer Routineprogramme ausgewertet. Während die Nierenfunktion bei 72,7 % der 418 Fälle unverändert normal blieb (Klasse 0), ist eine nephrotoxische Nierenschädigung in 5,3 % der Fälle als sicher (Klasse 1), in weiteren 3,1 % der Fälle als wahrscheinlich (Klasse 2) anzusehen. In 17,8 % der 418 Fälle bestanden gleichzeitig andere funktionsmindernde Einflüsse wie Schock, Dehydratation und Elektrolytstörungen (Klassen 3 und 4), oder eine vorbestehende manifeste Niereninsuffizienz schloß einen Zusammenhang mit der Kombinationsbehandlung aus (Klasse 5).

Das therapiebedingte Nierenversagen verlief in der Hälfte der geschädigten Fälle mit Oligo-Anurie; bei den nonoligurischen Verläufen, die in den vorliegenden, zumeist kasuistischen Publikationen bisher nicht erfaßt wurden,

stieg der Kreatininwert bis auf durchschnittlich 3,0 mg%. Für einen allergischen Pathomechanismus ergaben sich keine Hinweise. Die meisten der geschädigten Patienten waren schwerkrank: Von den 35 Fällen mit Nierenschaden sind 25 an der Grundkrankheit verstorben; lediglich bei einem Patienten ist das Nierenversagen als mittelbare Todesursache zu diskutieren. Morphologisch lag bei 13 von 16 obduzierten Fällen das klassische Bild eines akuten Nierenversagens vor. Bei den entlassenen Patienten war kein bleibender manifester Restschaden nachweisbar.

Bemerkenswerterweise hatten die 35 geschädigten Patienten weder höhere Tagesdosen erhalten, noch waren sie länger oder mit höheren Gesamtdosen als die nicht betroffenen Patienten behandelt worden. Die empfohlenen Tageshöchstdosen sind nie überschritten oder miteinander kombiniert worden. Die Mehrzahl der Patienten aller Klassen hatte 6 oder 8 g Cephalothin zusammen mit 120 oder 160 mg Gentamycin erhalten.
Statistisch signifikante Häufigkeitsunterschiede wurden jedoch in folgenden Merkmalen festgestellt: (1) Bei den Geschädigten bestand trotz normaler Kreatininausgangswerte häufiger ein Nierenleiden in der Vorgeschichte; eine Häufung bestimmter Nierenerkrankungen konnte dabei ausgeschlossen werden. (2) Weiterhin waren die geschädigten Patienten überwiegend älter als 60 Jahre; als Ursache der gehäuften Nierenschädigung kommt besonders die altersbedingte Clearance-Einschränkung in Frage. (3) Unabhängig von diesem Einfluß des Alters waren jüngere und ältere Pneumoniepatienten gleichermaßen signifikant häufiger von der Nierenschädigung betroffen; die hohe Mortalität von 72 % der geschädigten Pneumoniepatienten verweist hier auf einen besonders schweren Krankheitsverlauf.

Für das Kollektiv unserer geschädigten Patienten nehmen wir in Übereinstimmung mit der Literatur (31) an, daß sich

eine geringe Cephalothin-Nephrotoxizität als statistische Häufigkeit zu der wesentlich höheren Nephrotoxizitätsrate von Gentamycin addiert hat. Für eine potenzierte Nephrotoxizität der Kombinationsbehandlung gibt es keine Anhaltspunkte. Aus unseren Untersuchungen folgt, daß der Einsatz dieser Kombination vor allem bei den genannten "Risikopatienten" mit sorgfältig gestellter Indikation und unter engmaschigen Kontrollen der Nierenfunktion erfolgen sollte.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARNDT, I.: Untersuchung über nephrotoxische Nebenwirkungen von Cephalothin und Gentamycin
Inaugural-Dissertation Frankfurt/Main 1971

2. BAILEY, R.R.: Renal failure in combined gentamicin and cephalothin therapy
Br. Med. J. 1973, 2, 777

3. BARRIENTOS, A., I.BELLO, V.GUTIERREZ-MILLET, L.RUILOPE, J.RODICIO: Renal failure and cephalothin
Ann. Intern. Med. 84 (1976), 612

4. BENNER, E.J.: Renal damage associated with prolonged administration of ampicillin, cephaloridine, and cephalothin
Antimicrob. Agents Chemother. 1969, 417-420

5. BENNETT, W.M., C.PLAMP, G.A.PORTER: Drug-related syndroms in clinical nephrology
Ann. Intern. Med. 87 (1977), 582-590

6. BENSON, H., M.AKBARIAN, L.N.ADLER and W.H.ABELMANN: Hemodynamic effects of pneumonia. I. Normal and hypodynamic responses.
J. Clin. Invest. 49 (1970), 791-798

7. BISKAMP, K., W.STILLE, J.C.F.SCHUBERT und H.MARTIN: Aktuelle Therapie akuter Leukosen; ein Beitrag zur Infektions-Prophylaxe
in A. Stacher, Leukämien und maligne Lymphome, München 1972

8. BLACK, J., B.CELESNICK, D.WILLIAMS, and M.J.WEINSTEIN: Pharmacology of gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic
Antimicrob. Agents Chemother. 3 (1963), 138

9. BOAS, V.: Klinische Untersuchungen unter einer Kombinationstherapie mit Gentamycin und Cephalothin unter besonderer Berücksichtigung nephrotoxischer und ototoxischer Nebenwirkungen.
Inaugural-Dissertation Tübingen 1976

10. BOBROW, S.N., E.JAFFE, R.C.YOUNG: Anuria and acute tubular necrosis associated with gentamicin and cephalothin
J.Amer.med.Ass. 222 (1972), 1546

11. BRANDIS, M., H.P.KROHN, G.OFFNER, D.ONKEN und J.BRODEHL: Akutes Nierenversagen nach Schädel-Hirn-Trauma bei drei Kindern
Dtsch.med.Wschr. 100 (1975), 1244

12. BRAYTON, R.G., D.B.LOURIA: Gentamicin in gram-negative urinary and pulmonary infections
Arch.Intern.Med. 114 (1964), 205

13. BUCHBORN, E., H.EDEL: Akutes Nierenversagen
In: Handb.Inn.Med. 5. Aufl. VIII/2.S.942-1083
Springer: Heidelberg 1968

14. BULGER, R.J., S.SIDELL, and W.M.M.KIRBY: Laboratory and clinical studies of gentamicin
Ann.Intern.Med. 59 (1963), 593

15. BURCK, H.C.: Das akute Nierenversagen
Diagnostik 3 (1970), 279-282 u. 322-324

16. BURGER, R., G.SCHMEHE, G.STROTHMANN, K.ENGELHARDT: Arzneimittelnebenwirkungen bei Patienten einer Medizinischen Klinik
Med.Klin. 72 (1977), 21-27

17. BURTON, J.R., N.S.LICHTENSTEIN, R.B.COLVIN, N.E.HYSLOP: Acute renal failure during cephalothin therapy
J.Amer.med.Ass. 229 (1974), 679-682

18. CABANILLAS, F., R.C.BURGOS, R.C.RODRIGUEZ, C.BALDIZON: Nephrotoxicity of combined cephalothin-gentamicin regimen
Arch.Intern.Med. 135 (1975), 850-852

19. CARLING, P.C., B.A.IDELSON, A.A.CASANO, E.A.ALEXANDER, W.R.McCABE: Nephrotoxicity associated with cephalothin administration
Arch.Intern.Med. 135 (1975), 797-801

20. CZERWEK, H., R.TIMMLER: Beeinflussung der Kreatinin-bestimmung durch Cephalosporine
Infection 2 (1974) Suppl. 1, S 81

21. DAHLGREN, J.G., E.T.ANDERSON, and W.L.HEWITT: Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity
Antimicrob. Agents Chemother. 8 (1975), 58-62

22. DELLINGER, P., T.MURPHY, V.PINN, M.BARZA, and L.WEINSTEIN: Protective effect of cephalothin against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (1976), 172-178

23. DELLINGER, P., T.MURPHY, M.BARZA, V.PINN, and L.WEINSTEIN: Effect of cephalothin on renal cortical concentrations of gentamicin in rats
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (1976), 587-588

24. EDWARDS, C.Q., C.R.SMITH, K.L.BAUGHMAN, J.F.ROGERS, P.S.LIETMAN: Concentrations of gentamicin and amikacin in human kidneys
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (1976), 925-927

25. EHRESMANN, U., H.FREICK: Antibiotikakombination Cephalothin-Gentamycin als Initialbehandlung schwerer akuter Infektionen
Therapiewoche 20 (1970), 2919

26. EIGLER, J.: Klinische Probleme des akuten Nierenversagens
Verh.Dtsch.Ges.f.Inn.Med. 80 (1974), 583

27. EIGLER, J., W.SEGERER, K.PIELSTICKER: Gentamicin-cephalothin-therapy and acute renal failure in man
In: Der Juxtaglomeruläre Apparat.
Hrsg. U.GESSLER u. D.SEYBOLD. S. 135 - 146,
Dustri-Verlag, München 1978

28. ENGLE, J.E., J.DRAGO, B.CARLIN, A.C.SCHOOLWERTH: Reversible acute renal failure after cephalothin
Ann.Intern.Med. 83 (1975), 232

29. FALCO, F.G., H.M.SMITH, G.M.ARCIERI: Nephrotoxicity of aminoglycosides and gentamicin
J.Infect.Dis. 119 (1969), 406

30. FALGE, P., A.HOFSTETTER, G.STAEHLER: Kombinierte Cephalothin-Gentamycin-Behandlung schwerster urologischer Infektionen
Med. Welt 24 (1973), 368-371

31. FANNING, W.L., D.GUMP, H.JICK: Gentamicin- and cephalothin-associated rises in blood urea nitrogen
Antimicrob. Agents Chemother. 10 (1976), 80-82

32. FILLASTRE, J.P., R.LAUMONIER, G.HUMBERT, D.DUBOIS, J.METAYER, A.DELPECH, J.LEROY, M.ROBERT: Acute renal failure associated with combined gentamicin and cephalothin therapy
Br.Med.J. 1973, 2, 396-397

33. FLANDRE, O., M.DAMON: Experimental study of the nephrotoxicity of gentamicin in rats
First Internat. Symposium on Gentamicin,
Paris 1967, 47-61, Schwabe and Co., Basel

34. FRAME, P.T., J.P.PHAIR, C.WATANAKUNAKORN, T.W.P.BANNISTER: Pharmacologic factors associated with gentamicin nephrotoxicity in rabbits
J.Infect.Dis. 135 (1977), 952-956

35. FRIEDMAN, S.A., A.E.RAIZNER, H.ROSEN, N.A.SOLOMON, W.SY: Functional defects in the aging kidney
Ann.Intern.Med. 76 (1972), 41-45

36. GARY, N.E., L.BUZZEO, J.SALAKI, R.P.EISINGER: Gentamicin-associated acute renal failure
Arch. Intern. Med. 136 (1976), 1101

37. GAYA, H., J.KLASTERSKY, S.C.SCHIMPFF: Nephrotoxicity during combined therapy with gentamicin and cephalothin
Prog. Abstr. Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother., 15th, Washington, D.C., Abstr. 401, 1975

38. GREUL, W., R.MERTELSMANN, H.-H.SCHASSAN: Hämolytische Anämie und akutes Nierenversagen unter Therapie mit Cephalothin und Furosemid
Med. Klin. 71 (1976), 1293-1294

39. GRUN, R.: Klinische Studien über Wirksamkeit und Verträglichkeit von Refobacin
Med. Welt 23 (1972), 1769

40. HANSEN, M.M., K.KAABER: Nephrotoxicity of combined therapy with cephalothin and gentamicin
Ugeskr. Laeger 138 (1976), 2482-2486

41. HARRISON, W.O., F.J.SILVERBLATT, and M.TURCK: Gentamicin nephrotoxicity: Failure of three cephalosporins to potentiate injury in rats
Antimicrob. Agents Chemother. 8 (1975), 209-215

42. HAUTMANN, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Nephrotoxizität der Kombination Cephalothin-Gentamycin
Adv.Clin.Pharmacol. 8 (1974), 61-67

43. HEWITT, W.L.: Gentamicin: toxicity in perspective
Postgrad. Med. J. 50 (1974), Suppl. 7, 55-59

44. HOUGHTON, D.C., W.M.BENNETT, G.A.PORTER, M.CAMPBELL-BOSWELL, R.BROOKS: Gentamicin induced ultrastructural changes in the proximal tubule of man
Proc.Am.Soc.Nephrol. 9 (1976), 58

45. HYAMS, P.J., M.S.SIMBERKOFF, J.J.RAHAL: Synergy between cephalosporin and aminoglycoside antibiotics against providencia and proteus
Antimicrob. Agents Chemother. 5 (1974), 571-577

46. JAO, R.L., G.G.JACKSON: Gentamicin sulfate, new antibiotic against gram-negative bacilli
J.Amer.med.Ass. 189 (1964), 817

47. JAWETZ, E.: The use of antimicrobial combinations
Ann. Rev. Pharmacol. 8 (1968), 151-170

48. KAHN, T., R.M.STEIN: Gentamicin and renal failure
Lancet 1972 I, 498

49. KAMPMANN, J., K.SIERSBAEK-NIELSEN, M.KRISTENSEN and J.MOLHOLM HANSEN: Rapid evaluation of creatinine clearance
Acta med. scand. 196 (1974), 517-520

50. KAYE, D., M.E.LEVISON, E.D.LABOVITZ: The unpredictability of serum concentrations of gentamicin: Pharmacokinetics of gentamicin in patients with normal and abnormal renal function
J.Infect. Dis. 130 (1974), 150-154

51. KLASTERSKY, J.,R.CAPPEL, G.SWINGS, L.VANDENBORRE: Bacteriological and clinical activity of the ampicillin/gentamicin and cephalothin/gentamicin combinations
Amer. J. Med. Sci. 262 (1971), 283-290

52. KLASTERSKY, J., R.CAPPEL: Usage de la gentamycine dans les infections sévères à gram négatif.
Schweiz.Rundschau Med. (PRAXIS) 62 (1973), 537

53. KLASTERSKY, J., A.HENRI, L.VANDENBORRE: Antimicrobial activity of tobramycin and gentamicin used in combination with cephalothin and carbenicillin
Amer. J. Med. Sci. 266 (1973), 13-21

54. KLEIN, J.O., T.C.EICKHOFF, M.FINLAND: Gentamicin: Activity in vitro and observations in 26 patients
Amer. J. Med. Sci. 248 (1964), 528

55. KLEINKNECHT, D., D.GANEVAL, D.DROZ: Acute renal failure after high doses of gentamicin and cephalothin
Lancet 1973 I, 1129

56. KOCH-WESER, J., V.W.SIDEL, R.H.SWEET, P.KANAREK, A.E.EATON: Factors determining physician reporting of adverse drug reactions
New Engl. J. Med. 280 (1969), 20

57. KOSEK, J.C., R.I.MAZZE, and M.J.COUSINS: Nephrotoxicity of gentamicin
Lab. Invest. 30 (1974), 48-57

58. KUMAR, R., W.A.WALLACE, A.RAMIREZ, H.BENSON, and W.H.ABELMANN: Hemodynamic effects of pneumonia. II. Plasma volume expansion
J. Clin. Invest. 49 (1970), 799-805

59. LAWSON, D.H., R.F.MACADAM, H.SINGH, H.CAVRAS, S.HARTZ, D.TURNBULL, and A.L.LINTON: Effect of furosemide on antibiotic-induced renal damage in rats
J. Infect. Dis. 126 (1972), 593

60. LINTON, A.L., R.R.BAILEY, D.I.TURNBULL: Relative nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics in an animal model
Canad. med. Ass. J. 107 (1972), 414

61. LODE, H., A.DALHOFF, P.NAUMANN: Die Wirkung von Cephalothin, Gentamycin und ihrer Kombination gegen Bacterium Proteus mirabilis
Int.J.clin.Pharmacol. 6 4 (1972), 346-353

62. LÜTHY, R.: Diskussionsbeitrag
Adv. Clin. Pharmacol. 8 (1974), 68

63. LÜTHY, R.: Aminoglykosidantibiotika aus klinischer Sicht
Adv. Clin. Pharmacol. 15 (1978), 119-126

64. LUFT, F.C., S.A.KLEIT: Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats
J.Infect.Dis. 130 (1974), 656-659

65. LUFT, F.C., V.PATEL, M.N.YUM, S.A.KLEIT: Nephrotoxicity of cephalosporin-gentamicin combinations in rats
Antimicrob. Agents Chemother. 9 (1976), 831-839

66. LUFT, F.C., M.N.YUM, P.D.WALKER, S.A.KLEIT: Gentamicin gradient patterns and morphological changes in human kidneys
Nephron 18 (1977), 167-174

67. LYMBEROPOULOS, S.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Breitspektrum-Antibiotikum Cephalothin in der Urologie
Med. Welt 18 (1967), 1028

68. MARTIN, C.M., A.J.CUOMO, M.J.GERAGHTY, J.R.ZAGER, T.C.MANDES: Gram negative rod bacteremia J.Infect.Dis. 119 (1969), 506-517

69. MASBERNARD, A., J.LAINÉE, A.LAURENS, A.PORTAL, Cl.GIUDICELLI, Ch.LOMBARD, F.D'AUDIBERT CAILLE DU BOURGUET: Néphrotoxicité de l'association céphalotine-gentamycine; Étude clinique à propos de quatre observations Ann.Méd.Interne (Paris) 125 (1974), 749-754

70. McHENRY, M.C., T.L.GAVAN, R.A.VanOMMEN, and W.A.HAWK: Therapy with gentamicin for bacteremic infections: Results with 53 patients J.Infect.Dis. 124 (1971), 164

71. MILMAN, N.: Renal failure associated with gentamicin therapy Acta med. scand. 196 (1974), 87-91

72. MONDORF, A.W., M.ZEGELMAN, G.MACKENRODT: Die klinisch-diagnostische Bedeutung lokalisationsspezifischer Enzyme im Harn Infection 4 (1976) Suppl. 3, S 269

73. MONDORF, A.W., J.BREIER, M.ZEGELMAN, H.MÜLLER: Die Wirkung von Aminoglykosiden auf den proximalen Tubulus des Menschen Adv. Clin. Pharmacol. 15 (1978), 101-110

74. MONTEIRO-LOPES, V.: Cyclophosphamide nephrotoxicity in man Lancet 1967 I, 1060

75. MÜLLER, S., V.WIESENDANGER, W.WEGMANN, W.SCHEITLIN, T.MOCETTI: Akutes Nierenversagen durch Cephalothin? Schweiz.med.Wschr. 103 (1973), 889-894

76. NAUMANN, P., W.AUWÄRTER: Pharmakologische und therapeutische Eigenschaften von Gentamycin
Arzneimittel-Forsch. 18 (1968), 1119

77. NAUMANN, P.: Diskussionsbeitrag
Adv.Clin.Pharmacol. 8 (1974), 68

78. NEDDEN, R., T.FUCHS, K.SCHRÖDER, W.WUNDT: Die renale Ausscheidung von Gentamicin beim Menschen
Dtsch.med.Wschr. 97 (1972), 1496

79. NOONE, P., J.R.PATTISON, M.S.SHAFI: Renal failure in combined gentamicin and cephalothin therapy
Br. Med. J. 1973, 2, 776-777

80. NOONE, P., T.M.C.PARSONS, J.R.PATTISON, R.C.B.SLACK, D.GARFIELD-DAVIES, K.HUGHES: Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis
Br. Med. J. 1974, 1, 477

81. OPITZ, A., I.HERRMANN, D.v.HERRATH, K.SCHAEFER: Akute Niereninsuffizienz nach Gentamycin-Cephalosporin-Kombinationstherapie
Med. Welt 22 (1971), 434-438

82. PASTERNAK, D.P., B.G.STEPHENS: Reversible nephrotoxicity associated with cephalothin therapy
Arch. Intern. Med. 135 (1975), 599-602

83. PATEL, V., F.C.LUFT, M.N.YUM, B.PATEL, W.ZEMAN, S.A.KLEIT: Enzymuria in gentamicin-induced kidney damage
Antimicrob. Agents Chemother. 7 (1975), 364-369

84. PERKINS, R.L., M.A.APICELLA, I.S.LEE, F.E.CUPPAGE, S.SASLAW: Cephaloridine and cephalothin: Comparative studies of potential nephrotoxicity
J. Lab. clin. Med. 71 (1968), 75

85. PICKERING, M.J., G.R.SPOONER, A.de QUESADA, J.R.CADE: Declining renal function associated with administration of cephalothin Southern Med. J. 63 (1970), 426

86. PLAGER, J.E.: Association of renal injury with combined cephalothin-gentamicin therapy among patients severely ill with malignant disease Cancer 37 (1976), 1937-1943

87. RAHAL, J.J., B.R.MEYERS, L.WEINSTEIN: Treatment of bacterial endocarditis with cephalothin New Engl. J. Med. 279 (1968), 1305

88. RIFF, L.: Diskussionsbeitrag J.Infect.Dis. 119 (1969), 409

89. ROOS, R., G.G.JACKSON: Protective effect of cephalothin on gentamicin nephrotoxicity: Effect of cephalothin anion, not sodium cation Current Chemotherapy 1978, 962-964

90. SACK, K., J.WILHELM: Vergleichende Untersuchungen zur Nephrotoxizität von Aminoglykosiden: Gentamycin und Tobramycin Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79 (1973), 676-678

91. SCHENTAG, J.J., W.J.JUSKO: Gentamicin persistence in the body Lancet 1977 I, 486

92. SCHULTE-LIPPERN, M., M.D.FREYLAND, U.FROTSCHER, G.JENETT, W.MESSERSCHMIDT, R.RICHTER, B.ZSCHAEGE, R.WILBRAND: Akutes Nierenversagen nach hochdosierter Cephalothinbehandlung Med. Klin. 68 (1973), 202

93. SCHULTZE, R.G., R.E.WINTERS, H.KAUFFMAN: Possible nephrotoxicity of gentamicin J.Infect.Dis. 124 (1971), S145

94. SILVERBLATT, F., W.O.HARRISON, M.TURCK:
Nephrotoxicity of cephalosporin antibiotics in experimental animals
J.Infect.Dis. 128 (Suppl.), S367 - S372, 1973

95. SIMON, C., W.STILLE: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis, 3. Aufl., Stuttgart:
F.K. Schattauer 1975

96. SIMPSON, I.J.: Nephrotoxicity and acute renal failure associated with cephalothin and cephaloridine
N. Z. med. J. 74 (1971), 312

97. STEINBRUNN, W., U.P.HAEMMERLI: Klinische Prüfung von Cefalotin, einem neuen Antibiotikum
Dtsch. med. Wschr. 91 (1966), 2003

98. STILLE, W.: Septikämische Komplikationen bei Leukämie und myeloischer Insuffizienz
Blut 26 (1973), 353

99. STILLE, W.: Indikationen und Gefahren der kombinierten Cephalothin-Gentamycin-Therapie
Adv. Clin. Pharmacol. 8 (1974), 54-59

100. STILLE, W., I.ARNDT: Argumente gegen eine Nephrotoxizität von Cephalothin und Gentamycin
Med. Welt 23 (1972), 1603-1605

101. THOMAS, B.L., E.P.MAYNARD: Renal function and cephalothin
New Engl. J. Med. 280 (1969), 505

102. TICE, A.D., M.BARZA, M.G.BERGERON, J.L.BRUSCH, L.WEINSTEIN: Effect of diuretics on urinary excretion of cephalothin in humans
Antimicrob. Agents Chemother. 7 (1975), 168-171

103. TUANO, S.B., J.L.BRODIE, W.M.M.KIRBY:
Cephaloridine versus cephalothin: Relation of the kidney to blood level differences after parenteral administration
Antimicrob. Agents Chemother. 1966, 101

104. TÜMMERS, H., L.WEISSBACH: Beobachtungen und Ergebnisse bei der Gentamycinanwendung in der Urologie
Med. Welt 22 (1971), 1404

105. TVEDEGAARD, E.: Interaction between gentamicin and cephalothin as cause of acute renal failure
Lancet 1976 II, 581

106. VENUTO, R.C., J.H.STEIN, T.F.FERRIS: Failure to demonstrate nephrotoxicity of cephalothin in rabbits with reduced renal function
Proc.Soc. 139 (1972), 1065-1067

107. WAHLIG, H.: Animal studies on tissue concentrations of gentamicin
In: Proceedings of the Eight International Congress on Chemotherapy
Athens, Greece, 1973, Abstract A-74

108. WAHLIG, H., G.LANGENBERG, D. von KOBYLETZKI:
Ergänzende Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Gentamicin
Infection 3 (1975), 217

109. WEINSTEIN, L. in: GOODMAN, L.S. and GILMAN, A.:
The pharmacological basis of therapeutics, 5th Edition, New York: Macmillan 1975

110. WEISSBACH, L., H.TÜMMERS, W.RITZERFELD:
Pyelonephritisbehandlung mit Gentamycin-Cephalothin
Münch. Med. Wschr. 113 (1971), 265-269

111. WELLES, J.S., et al., Lilly Research Laboratories, persönliche Mitteilung

112. WHELTON, A., G.G.CARTER, H.H.BRYANT, L.FOX, W.G.WALKER: Therapeutic implications of gentamicin accumulation in severely diseased kidneys
Arch. Intern. Med. 136 (1976), 172

113. WILFERT, J.N., J.P.BURKE, H.A.BLOOMER, C.B.SMITH: Renal insufficiency associated with gentamicin therapy
J.Infect.Dis. 124 (1971), S148

114. WILHELM, J., K.SACK: Tierexperimentelle Studie zur Frage der Nephrotoxizität von Cephalothin und Cephalothin-Aminoglykosid-Kombinationen
Infection 3 (1975), 89-95

115. WINTERS, R.E., K.D.LITWACK, W.L.HEWITT: Relation between dose and levels of gentamicin in blood
J.Infect.Dis. 124 (Suppl.): S90 - S95, 1971

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater,
Herrn Chefarzt Priv.-Doz. Dr. H.-Chr. Burck,
für seine persönlich engagierte und geduldige
Anleitung zu dieser Arbeit.

Frau Dr. C. Otto und Fräulein cand.med. M. Stapp,
MDA, vom Institut für Medizinische Statistik und
Dokumentation der Universität Freiburg haben die
Untersuchungen durch statistische Beratung und
Hilfe bei der Anwendung der institutseigenen
Rechenprogramme in hervorragender Weise unterstützt.

Frau Priv.-Doz. Dr. Fischbach vom Pathologischen
Institut der Universität Tübingen bin ich für
Präparat und Mikrophoto des Falles Lfd.Nr. 376
(Kasuistik I) zu Dank verpflichtet.

Firma MERCK, Darmstadt, hat uns dankenswerterweise
einen finanziellen Beitrag für diejenigen Mitarbeiter
zur Verfügung gestellt, die bei der zeitaufwendigen
Erfassung des Patientengutes (vgl. Abschnitt II, 1)
halfen.

L E B E N S L A U F

Am 2. 10. 1951 wurde ich, Gunther Sörgel, als Sohn des Ingenieurs Helmut Sörgel und seiner Frau Margarete, geb. Geißler, in Lüdenscheid (Westf.) geboren.

In den Jahren 1958 - 1962 besuchte ich die Grundschule, von 1962 bis zum Abitur am 10. Juni 1970 den naturwissenschaftlichen Zweig des Melanchthon-Gymnasiums Bretten im Landkreis Karlsruhe. Mit dem Wintersemester 1970/71 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen. Das Vorphysikum bestand ich im Oktober 1971, das Physikum im September 1973. Nach 2 klinischen Semestern in Tübingen wechselte ich an die Universität Freiburg, wo ich am 8. 7. 1977 das Staatsexamen ablegte.

Von Oktober 1977 bis Februar 1978 arbeitete ich als Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Garmisch-Partenkirchen, von April bis Juli 1978 in der Medizinischen Klinik Innenstadt (vormals II. Med. Univ. Klinik) der Universität München. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent am Institut für Anaesthesiologie der Technischen Universität München im Klinikum rechts der Isar tätig.